

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Феномен насильственной нормализации
Ландольта как необычный побочный
эффект противосудорожной терапии*

*Феномен дежа вю и мезиальная височная
эпилепсия*

*Эпилепсия и гепатолентикулярная
дегенерация*

*Патогенетическая терапия мышечной
дистрофии Дюшенна*

Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия

*Новые аргументы для пациентов с апноэ
и эпилепсией*



№
4

2 0 2 5

ТОМ 20 / VOL. 20

<http://rjdn.abvpress.ru>

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.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

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 подписными 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 подписной 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.

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

ТОМ 20
№ 4
2 0 2 5

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредитель:

А.С. Петрухин, **К.Ю. Мухин**

Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»

115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:

115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.

Тел.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Статьи направлять *ответственному секретарю* О.А. Пылаевой

e-mail: center@epileptologist.ru

Редактор А.В. Лукина

Корректор Н.А. Виленкина

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
info@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.
2025. Том 20. № 4. 1–92.

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

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 88083

Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082, Москва,
Переведеновский пер., 13, стр. 16.

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, действительный член Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпилепсии (EUREPA), Королевского медицинского общества Великобритании, научный руководитель Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Пылаева Ольга Анатольевна, невролог, эпилептолог, Институт 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)

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

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

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

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

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (Москва, 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)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», заведующий кафедрой неврологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

VOL. 20
№ 4
2025

FOUNDED IN 2006

Founder:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin
Publisher PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office: Research Institute
of Carcinogenesis, Floor 3, Build.
15, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow,
115478. Tel.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylaeva
center@epileptologist.ru

Editor A.V. Lukina
Proofreader N.A. Vilenkina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.V. Stepanova

**Subscription
& Distribution Service:**
info@abvpress.ru

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

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

*Media (ПН No. ФС 77-22926
dated 12 January 2006).*

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

**The editorial board
is not 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.
2025. Volume 20. № 4. 1–92.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH "ABV-Press",
2025

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

2000 copies. Free distribution.

<http://rjdn.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

Petrukhin, Andrey S., MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Full Member of the International Association of Child Neurologists, European Academy of Epilepsy (EUREPA), Royal Medical Society of Great Britain, Scientific Director of the Svt. Luka's Association of Medical Institutions for Diagnostics, Treatment and Rehabilitation of Nervous System Diseases and Epilepsy (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

Vlasov, Pavel N., MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Dadali, Elena L., MD, PhD, Professor, Principal Researcher, N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

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

Illarionov, Sergey N., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Deputy Director for Research, Director of the Brain Institute of the N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Medicine, Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

Prusakov, Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Child Neurology of the Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

Fedin, Anatoliy I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for Academic Work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

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.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

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 (больший 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 подписными 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 подписной 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

Е.В. Овчинникова

Эпилепсия и гепатолентикулярная дегенерация. 10

Д.Р. Шагиева, М.А. Кутлубаев, А.Р. Исанбаева

**Астеническое расстройство у подростков через 12 месяцев после перенесенного COVID-19:
клинико-лабораторные корреляты 27**

*Д.В. Влодавец, С.Б. Артемьева, О.И. Глебовская, Ф.И. Нахушева, Д.В. Айзатулина,
Е.В. Гранкин, С.Л. Ипатова, Е.В. Шишкина, Д.Г. Короткова, О.Н. Живаева, Е.В. Сайфуллина,
Г.В. Трескина, Д.И. Гукосьян, Г.О. Момот, Л.Е. Цыгунуова*

**Патогенетическая терапия мышечной дистрофии Дюшенна. Российский опыт
применения вилтоларсена 34**

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

К.В. Фирсов, А.С. Котов

Феномен дежа вю и мезиальная височная эпилепсия. Клиническая лекция 45

О.А. Пылаева, [К.Ю. Мухин], А.Н. Уляков, А.А. Маркин

**Синдром насильственной нормализации (феномен Ландольта) как необычный
побочный эффект противоэпилептической терапии. Обзор литературы с описанием
клинических случаев. 50**

А.С. Котов, Е.О. Овчинникова

Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия. Лекция с описанием клинических случаев 77

Л.Ю. Глухова, А.В. Маркин

Новые аргументы для пациентов с апноэ и эпилепсией. 84

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

E.V. Ovchinnikova

Epilepsy and hepatolenticular degeneration10

D.R. Shagieva, M.A. Kutlubayev, A.R. Isanbaeva

Asthenic disorder in adolescents in 12 months after COVID-19: clinical and laboratory correlates.27

*D.V. Vlodavets, S.B. Artemyeva, O.I. Glebovskaya, F.I. Nakhusheva, D.V. Ayzatulina,
E.V. Grankin, S.L. Ipatova, E.V. Shishkina, D.G. Korotkova, O.N. Zhivaeva, E.V. Sayfullina,
G.V. Treskina, D.I. Gukosyan, G.O. Momot, L.E. Tsyngunova*

Pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy: Russian experience with viltolarsen34

REVIEWS AND LECTURES

K.V. Firsov, A.S. Kotov

The phenomenon of déjà vu and mesial temporal lobe epilepsy. Clinical lecture45

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin, A.N. Ulyakov, A.A. Markin

**Forced normalization syndrome (Landolt phenomenon) as an unusual side effect
of antiepileptic therapy. Literature review and clinical cases.50**

A.S. Kotov, E.O. Ovchinnikova

Autoimmune GFAP astrocytopathy. Lecture and clinical cases77

L.Yu. Glukhova, A.V. Markin

New arguments for patients with apnea and epilepsy84

Эпилепсия и гепатолентикулярная дегенерация

Е.В. Овчинникова

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10;

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

ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» Минздрава России; Россия, 690091 Владивосток, ул. Алеутская, 57

Контакты: Елена Васильевна Овчинникова ovchinnikovaelv@mail.ru

Введение. Изучение механизмов совместного формирования эпилепсии и двигательных нарушений экстрапирамидного происхождения вызывает особый интерес в медицинском сообществе.

Цель исследования – изучить взаимоотношения эпилепсии с моторными дефектами экстрапирамидного происхождения при неврологических формах гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД) у больных с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *ATP7B*.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели изучен анамнез 100 пациентов с неврологическими формами ГЛД и проведен анализ биоэлектрической активности головного мозга методом электроэнцефалографии у 46 из них. Молекулярно-генетическое исследование проводилось с применением метода секвенирования гена *ATP7B* по Сэнгеру; клиническое – с учетом требований Лейпцигской шкалы 2001 г.; выделение ведущих синдромов и 4 неврологических форм – согласно классификации Н.В. Коновалова (1960). Нейрофизиологическое исследование (электроэнцефалография) выполнялось на цифровом электроэнцефалографе Biola NeuroScope 420F (Россия) с использованием монтажа отведений по системе «10–20» (Jasper, 1954) с визуальным анализом записей электроэнцефалограммы и последующей обработкой данных на персональной электронно-вычислительной машине в пакете программ SPSS Statistics v.23.0 (IBM, США).

Результаты. Установлена максимальная частота регистрации эпилептических приступов при ГЛД в детском возрасте, когда двигательные нарушения еще не успевают приобретать черты, специфичные для дефектов экстрапирамидного происхождения. Эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме у пациентов с ГЛД соответствует типичным эпилептиформным паттернам. Достоверных различий по частоте регистрации альфа-, тета-, дельта- и бета-активности у носителей разных типов мутаций в гене *ATP7B* не наблюдается. Отличительными признаками электроэнцефалограммы при ГЛД были преобладание медленноволновой активности при снижении функциональной подвижности корковых процессов, чередование эпизодов десинхронизации с периодами гиперсинхронизации колебаний высокоамплитудных волн, «взрывной» характер всплеск островолновых паттернов, подобный отражению миографических артефактов, которые совпадают с усилением выраженности гиперкинезов.

Выводы. Сложность трактовки отражений моторных дефектов экстрапирамидного происхождения и эпилептиформных паттернов на скальповых записях электроэнцефалограммы у пациентов с ГЛД исключает целесообразность включения электроэнцефалографии в комплекс основных диагностических критериев ГЛД. Однако развитие эпилептических приступов у пациентов с любыми дефектами моторики должно быть основанием для проведения углубленного диагностического поиска, направленного на исключение ГЛД.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, эпилепсия, электроэнцефалография

Для цитирования: Овчинникова Е.В. Эпилепсия и гепатолентикулярная дегенерация. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):10–26.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-10-26>

Epilepsy and hepatolenticular degeneration

E.V. Ovchinnikova

¹Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; Campus 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok 690922, Russia;

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

³Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Russia; 57 Aleutskaya St., Vladivostok 690091, Russia

Contacts: Elena Vasilyevna Ovchinnikova ovchinnikovaelv@mail.ru

Background. The problem of clarification of the mechanisms of joint formation of epilepsy and extrapyramidal motor defects is of particular interest in the medical community.

Aim. To study the relationship of epilepsy with extrapyramidal motor defects in patients with neurological forms of hepatolenticular degeneration (HLD), who have homozygous and compound heterozygous mutations in the *ATP7B* gene.

Materials and methods. A follow-up study of 100 patients with neurological forms of HLD and an analysis of the brain bioelectrical activity (electroencephalography) was performed in 46 of them. The molecular genetic study was carried out using the Sanger sequencing method of the *ATP7B* gene, the clinical study – taking into account the requirements of the Leicester scale (2001), the identification of the leading syndromes and 4 neurological forms – according to the classification of N.V. Konovalov (1960), neurophysiological (electroencephalography) – on a digital electroencephalograph Biola NeuroScope 420F (Russia) using montage of leads according to the “10–20” system (Jasper, 1954) during visual analysis of electroencephalogram curves with subsequent data processing on a personal computer in the SPSS Statistics v.23.0 software package (IBM, USA).

Results. The maximum registration of epileptic seizures in HLD was established in childhood, when motor defects have not yet acquired features specific to defects of extrapyramidal origin. Epileptiform activity on the electroencephalogram in patients with HLD corresponds to typical epileptiform patterns. No reliable differences in the frequency of registration of alpha, theta, delta and beta activity in carriers of different types of mutations in the *ATP7B* gene are observed. The distinctive features of electroencephalogram for HLD are: predominance of slow-wave activity with a decrease in the functional mobility of cortical processes, alternation of episodes of desynchronization with periods of hypersynchronization of high-amplitude wave oscillations, “explosive” nature of bursts of sharp-wave patterns, similar to the reflection of myographic artifacts that coincide with an increase in the severity of hyperkinesis.

Conclusion. The complexity of interpreting reflections of motor defects of extrapyramidal origin and epileptiform patterns in scalp curves of patients with HLD excludes the advisability of including electroencephalography in the complex of its main diagnostic criteria. However, the development of epileptic seizures in patients with any motor defects should be the basis for an in-depth diagnostic search aimed at excluding HLD.

Keywords: hepatolenticular degeneration, epilepsy, electroencephalography

For citation: Ovchinnikova E.V. Epilepsy and hepatolenticular degeneration. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):10–26. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-10-26>

Введение

Изучение механизмов совместного формирования эпилепсии и моторных дефектов экстрапирамидного происхождения вызывает особый интерес в медицинском сообществе. Так, если в многочисленной литературе, посвященной изучению экстрапирамидной патологии, отражено единодушное мнение о возникновении эпилептического приступа при паркинсонизме как признака, исключающего болезнь Паркинсона и требующего поиска причин вторичного происхождения данного синдрома, то при гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД) регистрация эпилептических приступов описана многократно [1, 7]. Некоторые исследователи, наблюдая эпилептические приступы в дебюте ГЛД, считают их предикторами формирования экстрапирамидных моторных дефектов [11]. Другие, отмечая возможность присоединения эпилептических приступов к экстрапирамидному моторному дефекту после завершения его формирования, полагают, что их возникновение указывает на непосредственное поражение корковых структур мозговой ткани по мере прогрессирования патологии при ГЛД [1]. Третьи считают, что совместное развитие экстрапирамидных

моторных дефектов и эпилептических приступов у пациентов с ГЛД отражает возможность появления у одного и того же пациента двух заболеваний: эпилепсии и ГЛД [15]. Поэтому большинство научных и клинических исследований направлены на поиск технологий, позволяющих объективно оценивать работу мозговых структур, участвующих в реализации обоих патологических состояний.

Так как наиболее доступным и широко применяемым методом изучения функционального состояния мозговых структур является электроэнцефалография (ЭЭГ), при выяснении механизмов повреждения структур мозга особое внимание уделяется именно анализу биоэлектрической активности головного мозга. Еще Н.В. Коновалов (1960), анализируя результаты ЭЭГ 39 пациентов с ГЛД, отметил высокую частоту регистрации в скальповых записях электроэнцефалограммы различных форм островолновой активности. Он же указал на их преобладание даже в тех случаях, когда клинические проявления эпилептических приступов отсутствовали [3]. В дальнейшем Т.Р. Денни и соавт. (1988) при анализе результатов ЭЭГ пациентов с ГЛД отметили своеобразные периоды усиления про-

цессов синхронизации ритмической активности и определили их как признаки, отражающие дисфункцию глубинных (преимущественно диэнцефальных) структур мозга [14]. И.К. Волошин-Гапонов (2014), анализируя результаты ЭЭГ 36 пациентов с ГЛД, подтвердил возникновение своеобразных всплесков билатерально-синхронной пароксизмальной высокоамплитудной активности разного диапазона частот (в 13,9 % случаев) при одновременной регистрации истинных эпилептиформных паттернов (в 27,8 % случаев) [1]. При этом все исследователи указывали на так называемый взрывной характер проявлений пароксизмальной активности, который напоминал эпилептиформную активность, но не был ей идентичен [1, 14].

Сопоставляя данные экспериментов F. Bergman и соавт. (1963) с результатами клинических исследований, В.Е. Майорчик (1960) обнаружила зависимость выраженности и диапазона в регистрируемых пароксизмах билатерально-синхронных высокоамплитудных волн от степени раздражения ограниченных зон в мезэнцефалической ретикулярной формации и предположила, что всплески ирритации «взрывного» типа у пациентов с ГЛД отражают импульсы, исходящие из глубинных структур мозга, а не первичное поражение корковых образований [5, 12]. Это нашло подтверждение в исследованиях Т.С. Степановой и соавт. [8–10]. Используя доказательства отражения в электроэнцефалограмме совокупности ритмических феноменов, сформированных суммарными постсинаптическими потенциалами, R.K. Chen и соавт. (2024) при анализе результатов ЭЭГ 17 пациентов с ГЛД выявили несвязанные подсети в дельта-, тета- и альфа-диапазонах и получили матрицу, структура которой в конечном итоге соответствовала клиническим характеристикам ГЛД [13]. А.В. Овчинников (2016) обнаружил связь между частотой возникновения всплесков синхронных высокоамплитудных волн и их диапазонов с формой церебрального поражения при ГЛД и отметил, что у пациентов с аритмогиперкинетической и экстрапиримидно-корковой формами преобладают пароксизмы из волн тета-диапазона, а в случаях с развитием дрожательной и дрожательно-ригидной форм — из волн альфа- и дельта-диапазона [6].

Однако число исследований, посвященных изучению электроэнцефалограмм у пациентов с ГЛД, не превышает нескольких десятков, и все они ограничены анализом малого числа наблюдений [1, 6, 13, 15]. Попытки выяснить зависимость изменений электроэнцефалограммы от типа мутации в гене *ATP7B* не предпринимались.

Цель исследования — изучение взаимоотношений эпилепсии с моторными дефектами при неврологических формах ГЛД для целесообразности учета показателей ЭЭГ в процессе ранней диагностики патологии.

Материалы и методы

Материалом исследования выступали показатели динамики клинических проявлений у 100 пациентов (51 — мужского и 49 — женского пола) с генетически подтвержденными неврологическими формами ГЛД по результатам катамнестических наблюдений длительностью от 1 до 18 лет и результаты изучения биоэлектрической активности головного мозга (электроэнцефалограммы) в репрезентативной группе, включающей 46 из этих пациентов.

Среди пациентов репрезентативной группы ($n = 46$) было выделено 2 подгруппы: 1-я подгруппа объединяла 22 пациента с ГЛД с регистрацией эпилептических приступов на разных этапах формирования неврологического дефекта, 2-я подгруппа включала 24 больных с ГЛД без указаний на развитие эпилептических приступов.

Группу контроля составили 22 здоровых испытуемых того же возраста и пола.

В основу клинического исследования положены диагностические критерии ГЛД Лейпцигской шкалы 2001 г. [16].

Молекулярно-генетическое исследование было направлено на выделение в гене *ATP7B* каузальных мутаций методом секвенирования по Сэнгеру [20].

Нейрофизиологическое исследование включало ЭЭГ, проводимую на цифровом электроэнцефалографе Biola NeuroScope 420F (Россия) с базовой частотой аналогово-цифрового преобразователя до 30 Гц, что позволяло получать данные в диапазоне от 1 до 30 Гц без потери информативности. ЭЭГ проводилась с постоянным монтажом отведений в стандартных позициях расположения электродов по системе «10–20» (Jasper, 1954) с референциальным (ипсилатеральным ушным) электродом и биполярным монтажом путем последовательных парных соединений в поперечном и продольном направлении поля методом цепочки в лобных, височных, центральных и затылочных отведениях. Изучали от 1 до 10 реализаций безартефактных электроэнцефалограмм. При анализе результатов ЭЭГ оценивалось состояние биоэлектрической активности головного мозга в период активного бодрствования и при предъявлении стандартных функциональных нагрузок. Определялись индексы основных ритмов, их соответствие срокам формирования, пространственное перераспределение, межполушарная асимметрия, признаки нарушения функциональной подвижности корковых процессов.

Полученную при ЭЭГ информацию обрабатывали в 2 этапа. На 1-м этапе проводился визуальный анализ электроэнцефалограмм, на 2-м этапе статистическую обработку данных ЭЭГ выполняли на персональной электронно-вычислительной машине с использованием программного пакета SPSS Statistics v.23.0 (IBM, США).

Статистический анализ. Для статистики учетных признаков анализировали абсолютные значения и процентные взаимоотношения. При анализе межгрупповых различий применяли параметрический *t*-критерий Стьюдента и Фишера, непараметрический U-критерий Манна–Уитни и метод χ^2 при известном числе степеней свободы. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова, статистическую значимость различий устанавливали с помощью критерия χ^2 .

Результаты

Средний возраст 100 обследованных пациентов составил: к моменту обследования – 28,1 года, к дебюту развития патологии – 13,6 года. Длительность задержки в установлении диагноза варьировала в пределах 12,3 года.

Молекулярно-генетическое исследование показало крайнее разнообразие спектра мутаций гена *ATP7B*, среди которых выделено 3 типа:

- 1) пациенты с мутациями, типичными для пациентов с ГЛД, проживающих в странах Восточной Европы и западных регионах нашей страны (p.His1069Gln и Glu1064Lys) – 60 % от общего числа вошедших в исследование;
- 2) пациенты с мутациями, характерными для пациентов с ГЛД стран Азиатско-Тихоокеанского региона (c.2304insC, Gly710Ser) – 20 %;
- 3) пациенты с мутациями, которые выявляются у пациентов с ГЛД, проживающих преимущественно в странах Южно-Восточного региона и Ближнего Востока, они признаны в литературе как редкие (p.Arg778Leu, C3402del-c, Ser744Pro и др.) – 20 % (рис. 1).

В репрезентативной группе (46 наблюдений) средний возраст пациентов с ГЛД составил: к моменту обследования – 27,3 года, к дебюту развития патологии – 12,2 года. Длительность задержки в установлении диагноза варьировала в пределах 11,8 года.

У пациентов репрезентативной группы были обнаружены такие же соотношения в спектре мутаций

гена *ATP7B*, как и в общей группе: большинство (27,0–58,7 %) составили пациенты с выявлением в гене *ATP7B* мутаций 1-го типа, меньшую долю (16,0–34,8 %) – представители с мутациями 2-го типа, и только 3 (6,5 %) пациента имели мутации 3-го типа (рис. 2).

У 22 пациентов с ГЛД с регистрацией эпилептических приступов также были выявлены подобные соотношения в спектре мутаций гена *ATP7B*: в 14 (63,3 %) наблюдениях – мутации 1-го типа, в 8 (36,3 %) – мутации 2-го и 3-го типов (рис. 3).

Из данных, представленных на рис. 1–3, следует, что возможность развития эпилепсии при ГЛД не зависит от типа мутации в гене *ATP7B*.

Ретроспективный анализ медицинской документации и изучение анамнеза показали, что эпилептические приступы регистрировались на всех этапах развития заболевания: у детей до 11 лет – в 22 % случаев, в подростковом периоде – в 16 %, в более старшем возрасте – в 19 % наблюдений. При этом у детей с дебютом ГЛД до 11 лет диагностика эпилепсии занимала лидирующие позиции, но дифференцировать эпилептические приступы по представленным описаниям их характеристик на фокальные и/или генерализованные не удавалось.

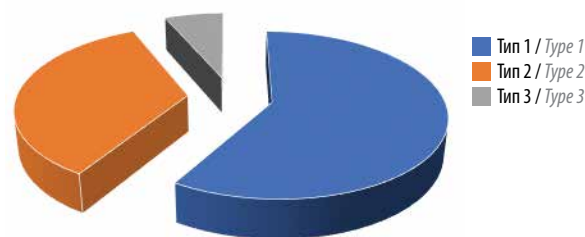


Рис. 2. Спектр мутаций в гене *ATP7B* у пациентов репрезентативной группы

Fig. 2. Spectrum of mutations in the *ATP7B* gene in patients of a representative group

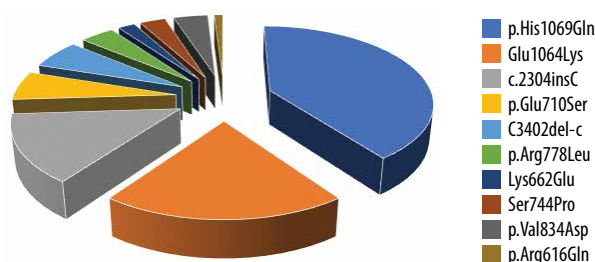


Рис. 1. Спектр мутаций в гене *ATP7B* у 100 обследованных пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией

Fig. 1. Spectrum of mutations in the *ATP7B* gene in 100 examined patients with hepatolenticular degeneration

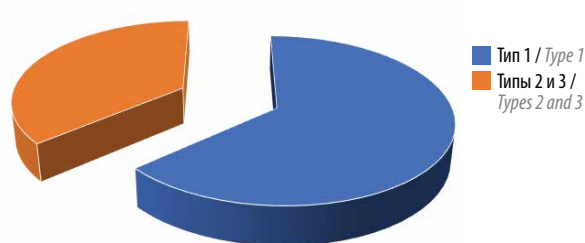


Рис. 3. Спектр мутаций в гене *ATP7B* у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией с развитием эпилептических приступов

Fig. 3. Spectrum of mutations in the *ATP7B* gene in patients with hepatolenticular degeneration with the development of epileptic seizures

Моторные дефекты на этом этапе регистрировались редко (в 13 % наблюдений), и описания их характеристик не отражали черты, типичные для нарушений экстрапирамидного происхождения. Имелись лишь единичные указания на наличие блефароклонуса, миоклоний в мышцах лицевой и шейно-плечевой зон или отдельных локальных дистонических феноменов. Нарушения речи оценивались как задержка ее формирования, изменения глотания — как результат невротических проявлений, иные дефекты моторики — как неуклюжесть и неловкость. Состояния квалифицировались такими диагнозами, как минимальная мозговая дисфункция с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (71 %), задержка речевого развития (42 %), энурез (16 %), сомнамбулизм и другие различные нарушения в системе «сон—бодрствование» (13 %), дерматит (7 %). В 5 случаях был заподозрен генерализованный тик. Из-за поведенческих и когнитивных нарушений, формирующих школьную дезадаптацию, 27 % детей обучались по индивидуальной программе.

К подростковому периоду менялись взаимоотношения частоты диагностики моторных дефектов экстрапирамидного происхождения и эпилептических приступов.

С диагнозом эпилепсии продолжали наблюдаться 16 % пациентов. Моторные дефекты были зарегистрированы в 72 % наблюдений, и их характеристики соответствовали специфическим для экстрапирамидного происхождения с дифференцировкой различных

синдромов (в 49 % случаев отмечен сложный характер гиперкинезов, в 19 % — дрожательный гиперкинез, в 4 % — дрожательно-ригидный синдром). Дефекты моторики регистрировались на фоне формирования своеобразного нейровегетативного дисбаланса и сочетались с эндокринно-гормональными расстройствами (в 20 % случаев), метаболическим синдромом (в 6 %), дерматитами и аллергическими реакциями (в 8 %). В дальнейшем описанные соотношения сохранялись.

Такая возрастная динамика взаимоотношений частоты регистрации эпилептических приступов и моторных дефектов при ГЛД позволяет предположить, что на ранних этапах формирования ГЛД демонстративность эпилептических приступов способна маскировать формирование моторных дефектов экстрапирамидного происхождения.

В табл. 1 представлена частота регистрации основных параметров ЭЭГ, в табл. 2 — частота регистрации отражения на электроэнцефалограмме различных признаков поражения структур мозга у пациентов с ГЛД с разными типами мутаций в гене *ATP7B*.

Как следует из табл. 1 и 2, сопоставление показателей регистрации основных составляющих электроэнцефалограммы и электроэнцефалографических признаков поражения структур головного мозга не выявило достоверных различий в частоте их регистрации у носителей разных типов мутаций в гене *ATP7B*.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика частоты регистрации основных параметров ЭЭГ

Таблица 1. Сравнительные данные показателей электроэнцефалографии у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией с разными типами мутаций в гене *ATP7B*

Table 1. Comparative data of electroencephalography parameters in patients with hepatolenticular degeneration with different types of mutations in the *ATP7B* gene

Индекс ритмов электроэнцефалограммы Electroencephalogram rhythm index	Частота регистрации у носителей разных мутаций Frequency of registration in carriers of different mutations			Достоверность различий Reliability of differences
	I тип Type 1 p.His1069Gln, Glu1064Lys n = 27	II тип Type 2 c.2304insC, Gly710Ser n = 16	III тип Type 3 p.Arg778Leu, C3402del-c, Ser744Pro n = 3	
Альфа Alpha	63,6 ± 8,4	64,4 ± 9,3	65,3 ± 10,2	$p_{2,3} > 0,05$
Тета Theta	21,3 ± 6,3	19,5 ± 3,3	20,6 ± 5,3	$p_{2,3} > 0,05$
Дельта Delta	5,5 ± 1,2	6,6 ± 1,4	5,8 ± 1,6	$p_{2,3} > 0,05$
Бета Beta	9,2 ± 2,9	9,1 ± 2,2	8,0 ± 2,1	$p_{2,3} > 0,05$

Примечание. p_1 — различия между типами I и II; p_2 — различия между типами II и III; p_3 — различия между типами I и III.
Note. p_1 — differences between types 1 and 2; p_2 — differences between types 2 and 3; p_3 — differences between types 1 and 3.

Таблица 2. Частота регистрации на электроэнцефалограмме признаков поражения мозговых структур у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией с разными типами мутаций в гене *ATP7B*

Table 2. Frequency of electroencephalogram recording of signs of damage to brain structures in patients with hepatolenticular degeneration with different types of mutations in the *ATP7B* gene

Показатель Parameter	Частота регистрации на электроэнцефалограмме у носителей разных мутаций, <i>n</i> (%) Frequency of electroencephalogram registration in carriers of different mutations, <i>n</i> (%)			Достоверность различий Reliability of differences
	I тип Type 1 p.His1069Gln, Glu1064Lys <i>n</i> = 27	II тип Type 2 c.2304insC, Gly710Ser <i>n</i> = 16	III тип Type 3 p.Arg778Leu, C3402del-c, Ser744Pro <i>n</i> = 3	
Чередование эпизодов гиперсинхронизации с периодами десинхронизации Alternation of episodes of hypersynchronization with periods of desynchronization	25 (92,5)	13 (81,25)	2 (66,6)	$p_{2,3} < 0,05$
Межполушарная асимметрия за счет регистрации локальных изменений Interhemispheric asymmetry due to the registration of local changes	12 (44,4)	5 (31,25)	1 (33,3)	$p_1 < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$
Эпилептиформная активность Epileptiform activity	17 (62,9)	4 (25,0)	1 (33,3)	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Признаки снижения функциональной подвижности корковых процессов Signs of decreased functional mobility of cortical processes	24 (88,8)	13 (81,25)	2 (66,6)	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$

Примечание. p_1 — различия между типами I и II; p_2 — различия между типами II и III; p_3 — различия между типами I и III.
Note. p_1 — differences between types 1 and 2; p_2 — differences between types 2 and 3; p_3 — differences between types 1 and 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика регистрации основных параметров электроэнцефалограммы у представителей разных групп

Table 3. Comparative characteristics of the registration of the main electroencephalogram parameters in representatives of different groups

Индекс ритмов электроэнцефалограммы Electroencephalogram rhythm index	Число электроэнцефалографических исследований Number of electroencephalographic studies			Достоверность различий Reliability of differences
	Группа I Group 1 <i>n</i> = 22	Группа II Group 2 <i>n</i> = 24	Группа III Group 3 <i>n</i> = 22	
Альфа Alpha	58,4 ± 8,2	64,3 ± 12,3	71,4 ± 10,2	$p_{2,3} < 0,05$
Тета Theta	21,2 ± 7,3	20,4 ± 4,3	19,3 ± 7,3	$p_{2,3} > 0,05$
Дельта Delta	8,1 ± 1,4	5,9 ± 4,4	4,1 ± 1,4	$p_{2,3} < 0,05$
Бета Beta	12,2 ± 2,9	8,3 ± 4,2	5,2 ± 2,9	$p_{2,3} < 0,05$

Примечание. p_1 — различия в группах I и II; p_2 — различия в группах II и III; p_3 — различия в группах I и III.
Note. p_1 — differences between groups 1 and 2; p_2 — differences between groups 2 and 3; p_3 — differences between groups 1 and 3.

Таблица 4. Сравнительная характеристика частоты регистрации признаков изменения качественных характеристик электроэнцефалограммы у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией разных групп и у здоровых испытуемых

Table 4. Comparative characteristics of the frequency of recording signs of changes in the qualitative characteristics of the electroencephalogram in patients with hepatolenticular degeneration of different groups and healthy subjects

Признак изменения характеристик электроэнцефалограммы Sign of changes in electroencephalogram characteristics		Число наблюдений, n (%) Number of observations, n (%)			Достоверность различий Reliability of differences
		Группа I Group 1 n = 22	Группа II Group 2 n = 24	Группа III Group 3 n = 22	
Частота регистрации чередования эпизодов гиперсинхронизации с периодами десинхронизации в лобно-центральных отведениях The frequency of recording alternation of episodes of hypersynchronization with periods of desynchronization in the frontal-central leads	Выражено Expressed	20 (90,9)	18 (75,0)	3 (13,6)	$p_{2,3} < 0,05$
	Отсутствует Absent	2 (9,09)	6 (25,0)	19 (86,3)	$p_1 < 0,01$
Локальная патология Local pathology		15 (68,1)	18 (75,0)	3 (13,6)	$p_1 < 0,01$
Пароксизмальная активность в виде внезапного возникновения вспышек высокоамплитудных островолновых паттернов, носящих «взрывной» характер, подобных отражению миографических артефактов Paroxysmal activity in the form of sudden occurrence of flashes of high-amplitude sharp-wave patterns of an “explosive” nature, similar to the reflection of myographic artifacts		22 (100)	2 (8,3)	0	$p_{1,2} < 0,05$
Эпилептиформная активность в виде достоверно регистрируемых комплексов острая—медленная волна, в том числе частотой 3 в секунду Epileptiform activity in the form of reliably recorded sharp-slow wave complexes, including 3 per second		2 (9,09)	0	0	—
Признаки снижения функциональной активности корковых процессов Signs of decreased functional activity of cortical processes		11 (50,0)	8 (33,3)	11 (50,0)	—

Примечание. p_1 — различия в группах I и II; p_2 — различия в группах II и III; p_3 — различия в группах I и III.

Note. p_1 — differences between groups 1 and 2; p_2 — differences between groups 2 and 3; p_3 — differences between groups 1 and 3.

у пациентов с ГЛД с развитием эпилептических синдромов (группа I), без таковых (группа II) и у здоровых испытуемых (группа III).

Из табл. 3 следует, что независимо от указаний на регистрацию эпилепсии или отсутствие таковой на электроэнцефалограмме пациентов с ГЛД преобладает медленноволновая активность. Индексы дельта-ритма превышают подобные показатели на электроэнцефалограмме здоровых испытуемых в 2 раза (8,1 % против 4,1 %), а индексы альфа-ритма меньше таковых здоровых испытуемых в 1,2 раза (58,4 % против 71,4 %). При этом выявляется прямая зависимость преобладания медленноволновой активности от развития у пациентов с ГЛД эпилептических приступов. Так, на электроэнцефалограмме в случаях с развитием эпилепсии при ГЛД индекс дельта-ритма в 1,37 раза превышает соответствующий показатель пациентов без регистрации приступов (8,1 % против 5,9 %),

а индекс альфа-ритма в 1,1 раза меньше такового показателя пациентов без эпилепсии (58,4 % против 64,3 %).

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика частоты регистрации на электроэнцефалограмме признаков, отражающих поражение мозговых структур, у представителей разных групп.

Как следует из табл. 4, у пациентов с ГЛД, в отличие от здоровых испытуемых, признаки снижения функциональной активности корковых процессов выявляются в 3,3 раза чаще, достигая 50,00 % (по сравнению с 18,2 % у здоровых испытуемых), и в 1,7 раза чаще, чем у пациентов с ГЛД без регистрации эпилептических приступов (50,00 и 33,3 % соответственно).

Одновременно при ГЛД независимо от ее сочетания с эпилепсией или отсутствия таковой частота регистрации своеобразного чередования эпизодов гиперсинхронизации с периодами десинхронизации

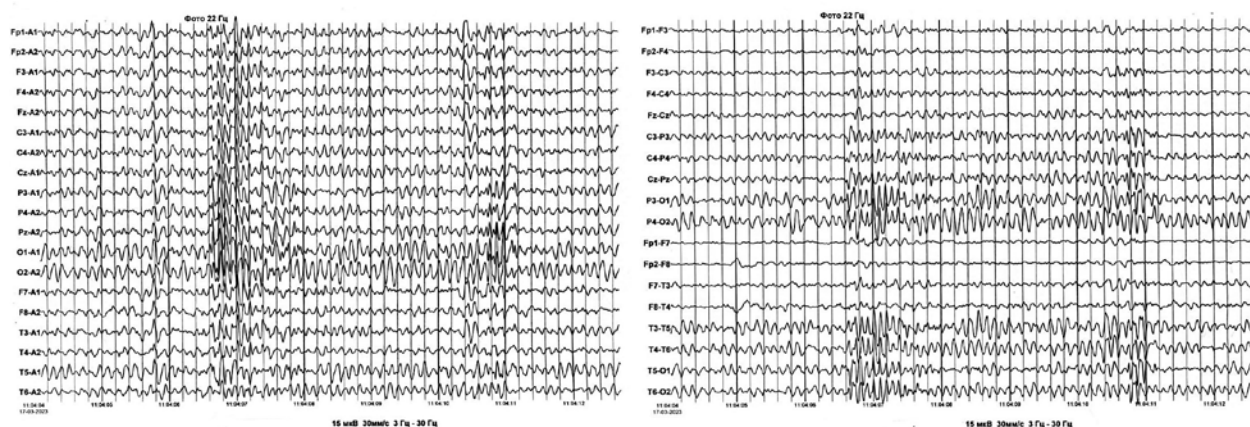


Рис. 4. Электроэнцефалограмма пациентки Л. 2016 г. р. Диагноз: смешанная форма гепатолентикулярной дегенерации (аритмогиперкинетическая и экстрапирамидно-корковая). Чередование периодов десинхронизации с пароксизмами билатеральной синхронизации высокоамплитудных колебаний

Fig. 4. Electroencephalogram of patient L., born in 2016. Diagnosis: mixed form of hepatolenticular degeneration (arrhythmohyperkinetic and extrapyramidal-cortical). Alternation of periods of desynchronization with paroxysms of bilateral synchronization of high-amplitude oscillations

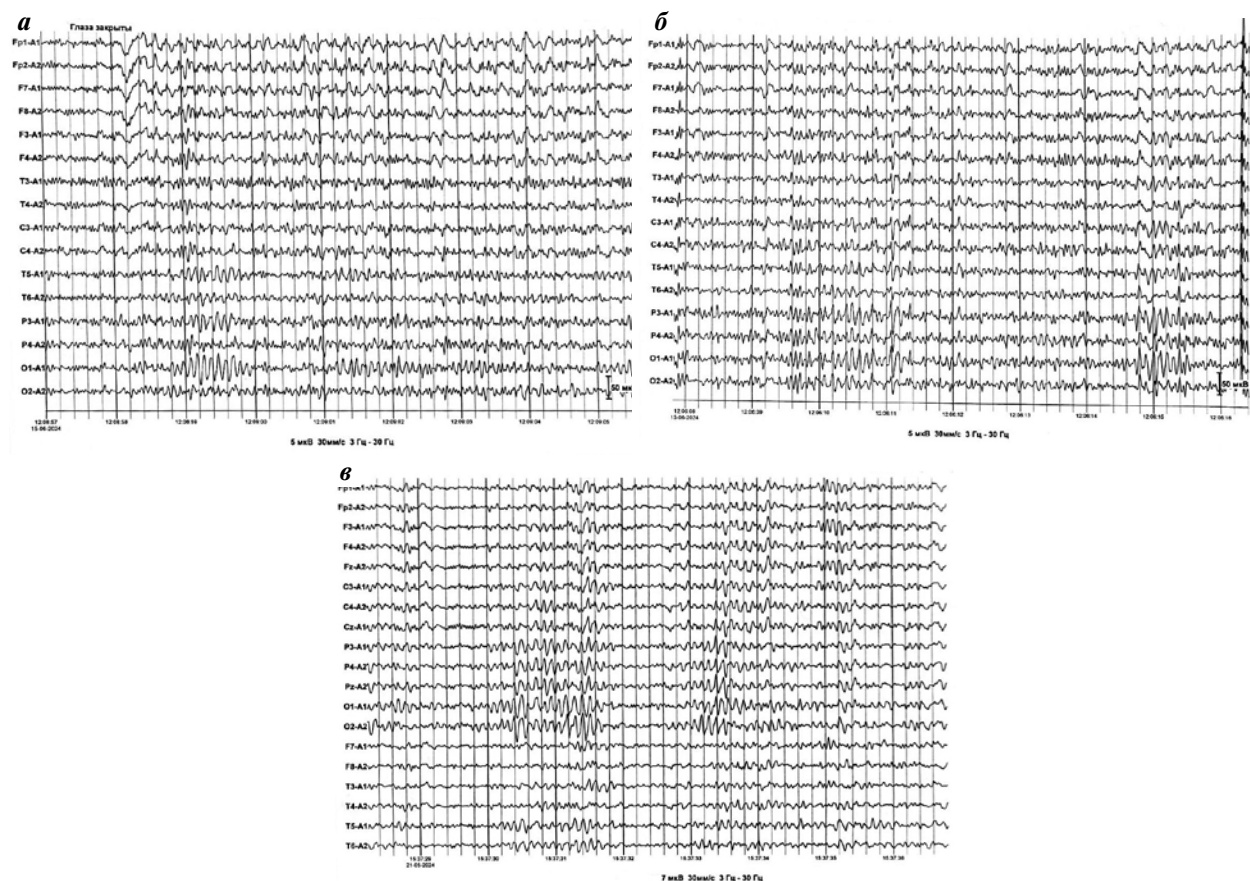


Рис. 5. Электроэнцефалограмма пациентки Ю. 2017 г. р. с дрожательной формой гепатолентикулярной дегенерации (а, б) и электроэнцефалограмма пациентки Б. 2000 г. р. со смешанной формой гепатолентикулярной дегенерации (аритмогиперкинетической и экстрапирамидно-корковой) (в). Чередование эпизодов десинхронизации с периодами билатеральной синхронизации высокоамплитудных колебаний

Fig. 5. Electroencephalogram of patient Yu., born in 2017, with a tremor form of hepatolenticular degeneration (a, b) and electroencephalogram of patient B., born in 2000, with a mixed form of hepatolenticular degeneration (arrhythmohyperkinetic and extrapyramidal-cortical) (в). Alternation of episodes of desynchronization with periods of bilateral synchronization of high-amplitude oscillations

ритмов достигает 90,9 %, что в 6,8 раза превышает частоту регистрации подобных изменений на электро-

энцефалограмме у здоровых испытуемых (13,6 %). Таким образом, данная характеристика становится

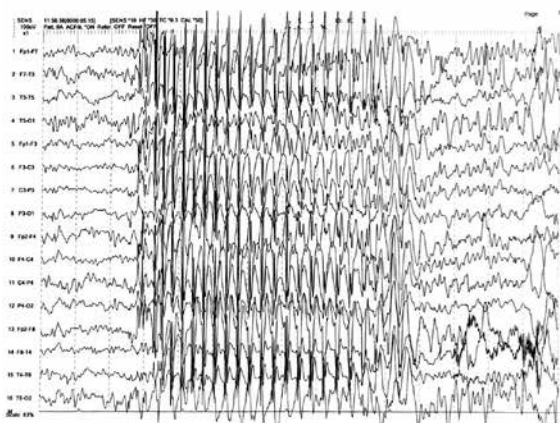


Рис. 6. Электроэнцефалограмма пациентки Р. 9 лет со смешанной формой гепатолентикулярной дегенерации (аритмогиперкинетической и экстрапирамидно-корковой), диагноз установлен 6 лет назад. В клинической картине: дрожательный гиперкинез, дизартрия, бульбарный симптом-комплекс и генерализованные эпилептические приступы. На электроэнцефалограмме регистрируется генерализованная эпилептиформная активность — комплексы спайк—волна частотой 3 Гц

Fig. 6. Electroencephalogram of patient R., 9 years old, with a history of diagnosis of for 6 years, mixed form of hepatolenticular degeneration (arrhythmohyperkinetic and extrapyramidal-cortical). In the clinic: tremor hyperkinesia, dysarthria, bulbar symptom complex and generalized epileptic seizures. Generalized epileptiform activity is recorded — spike-wave complexes with a frequency of 3 Hz

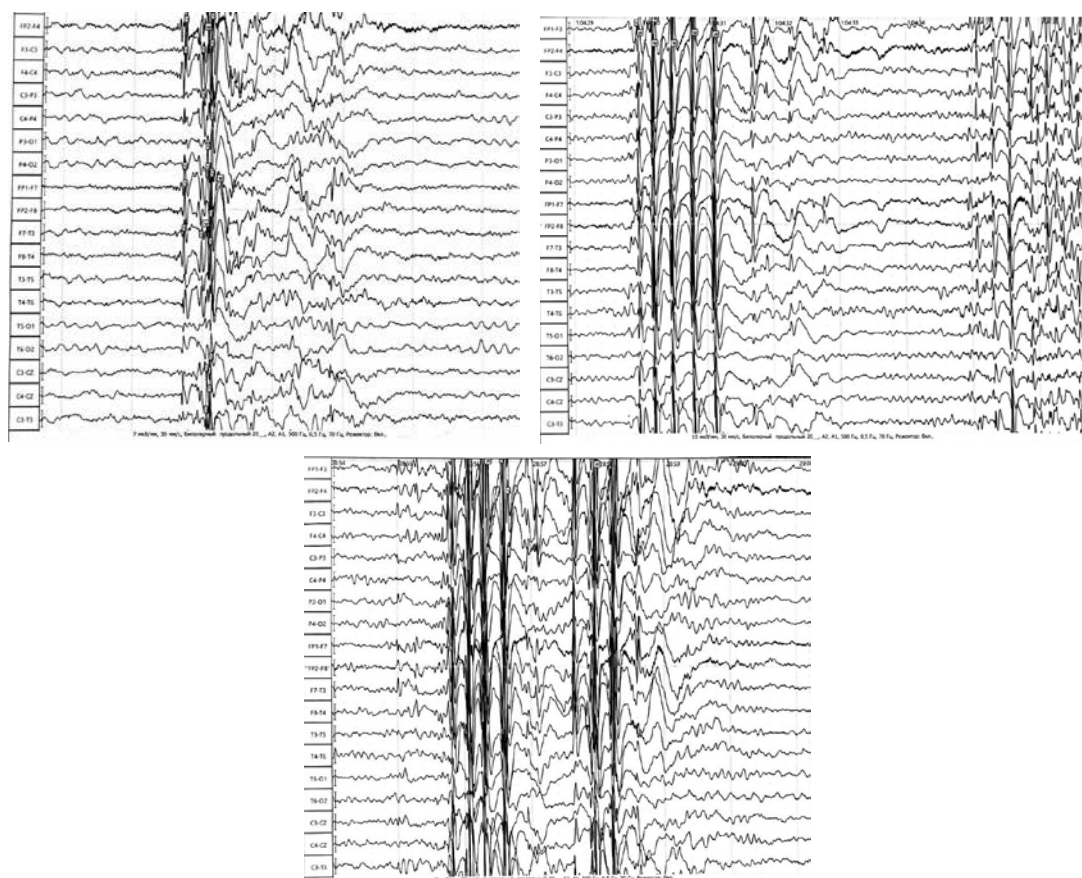


Рис. 7. Электроэнцефалограмма пациента Б. 2007 г. р. с экстрапирамидно-корковой формой гепатолентикулярной дегенерации, диагноз установлен 5 лет назад. В клинической картине: дрожательный гиперкинез рук, фокальные приступы (начало приступа с поворота головы и глаз вправо). Регистрируется генерализованная эпилептиформная активность — комплексы спайк—волна частотой 3,5 колебания в секунду

Fig. 7. Electroencephalogram of patient B., born in 2007, with a diagnosis of extrapyramidal-cortical form of hepatolenticular degeneration of 5 years. In the clinic: tremor hyperkinesia of the hands, focal seizures (seizure onset with inversion of the head and eyes to the right). Generalized epileptiform activity is recorded: spike-wave complexes with a frequency of 3.5 oscillations per second

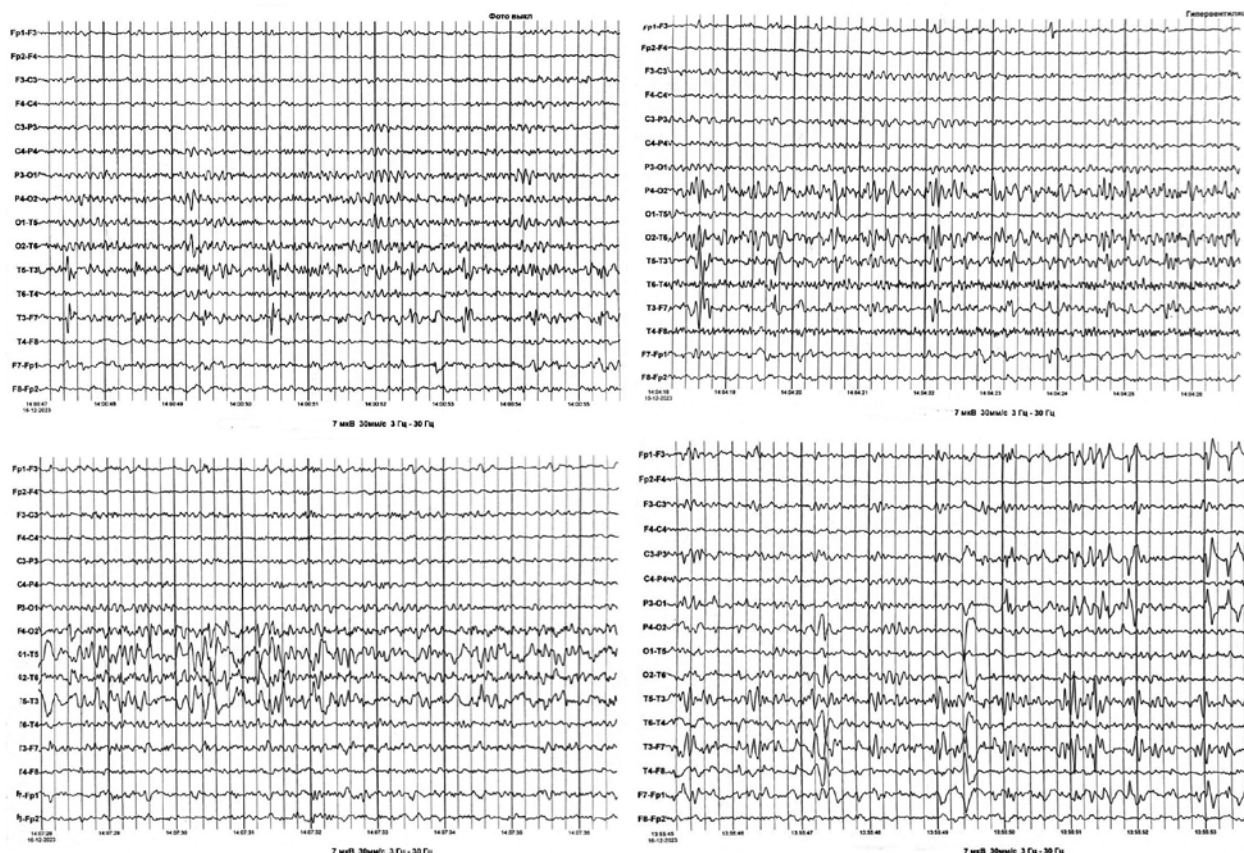


Рис. 8. Электроэнцефалограмма пациентки Б. 2000 г. р. Диагноз: аритмогиперкинетическая форма гепатолентикулярной дегенерации; диагноз установлен 18 лет назад. В клинической картине: сочетание фокальных эпилептических приступов с дизартрией, бульбарным симптомокомплексом, локальными дистоническими феноменами. Регистрируются специфические патологические (эпилептиформные) паттерны в лобно-височных отведениях левого полушария

Fig. 8. Electroencephalogram of patient B., born in 2000. The arrhythmohyperkinetic form of hepatolenticular degeneration has been diagnosed for 18 years. In the clinic: a combination of focal epileptic seizures with dysarthria, bulbar symptom complex, and local dystonic phenomena. Specific pathological (epileptiform) patterns are recorded in the frontotemporal leads of the left hemisphere

специфическим электроэнцефалографическим феноменом при ГЛД (рис. 4, 5).

Вместе с тем в случаях с развитием при ГЛД эпилептических приступов регистрируются типичные эпилептиформные паттерны (комплексы острая—медленная волна, спайк—волна, локальное замедление, полипики, пики и др.) (рис. 6—8).

Типичной для ГЛД оказалась регистрация «взрывного» характера вспышек высокоамплитудных островолновых паттернов, подобного отражению миографических артефактов. Их регистрация совпадала по времени с усилением выраженности гиперкинезов (дрожания, миоклоний, тиков и др.) (рис. 9—14).



Рис. 9. Электроэнцефалограмма пациентки С. 2004 г. р. с аритмогиперкинетической формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 14 лет. В клинической картине преобладают дрожательный гиперкинез в руках и фокальные приступы. На фоне сформированного основного ритма регистрируются вспышки внезапно возникающих высокоамплитудных полипиков, подобные артефактам при миограмме

Fig. 9. Electroencephalogram of patient S., born in 2004, with arrhythmohyperkinetic form of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 14 years. The clinical picture is dominated by tremor hyperkineses in the arms and focal seizures. Against the background of the formed basic rhythm, flashes of suddenly occurring high-amplitude polyphases are recorded, similar to artifacts in a myogram

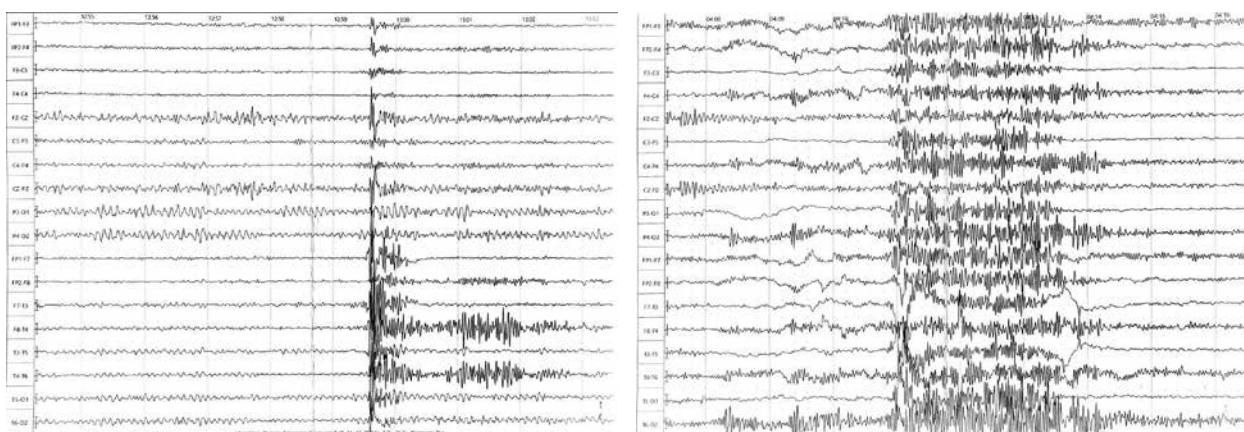


Рис. 10. Электроэнцефалограмма пациентки С. 1967 г. р. со смешанной (абдоминальной и неврологической) формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 25 лет. В клинической картине: дрожательный гиперкинез в руках и гиперкинез мышц шейно-грудной зоны, нарушающий ритм дыхания; эпилептические приступы. На фоне заостренного сформированного основного ритма регистрируются внезапно возникающие разряды высокоамплитудных полипиков, подобные артефактам при миограмме, с последующим преобладанием по амплитуде и выраженности над правым полушарием — в центральных и височных отведениях

Fig. 10. Electroencephalogram of patient S. born in 1967 with mixed (abdominal and neurological) forms of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 25 years. In the clinic: tremor hyperkineses in the arms and hyperkineses of the muscles of the cervicothoracic zone, disrupting the rhythm of breathing, epileptic seizures. Against the background of a sharpened formed basic rhythm, suddenly occurring discharges of high-amplitude polyphases are recorded, similar to artifacts in a myogram with subsequent predominance in amplitude and severity over the right hemisphere in the central and temporal leads

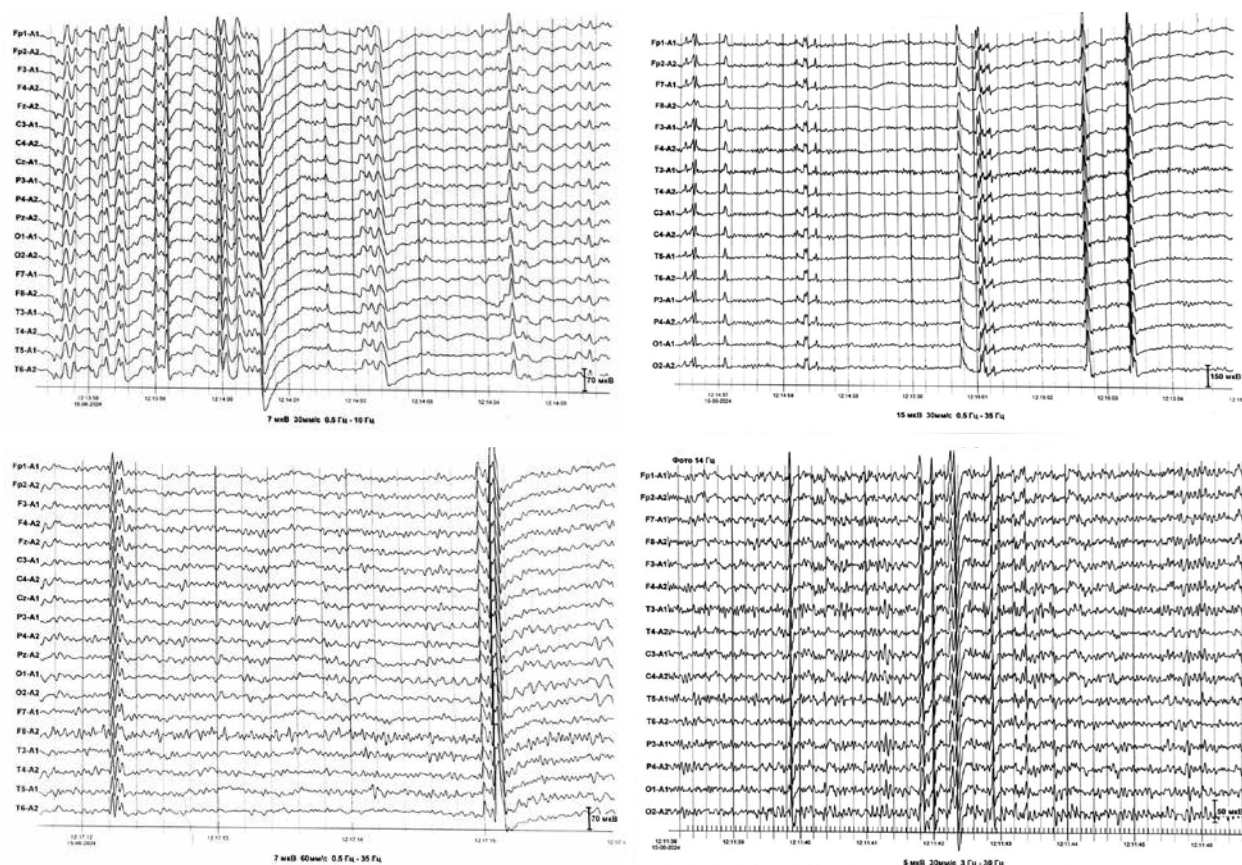


Рис. 11. Электроэнцефалограмма пациентки Ю. 1971 г. р. с экстрапиримидно-корковой формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 15 лет. В клинической картине: дрожательный гиперкинез в руках, генерализованные эпилептические приступы. На фоне дезорганизации основного ритма регистрируются вспышки спонтанно возникающих разрядов высокоамплитудных пиков, подобные артефактам при миограмме, с последующим сохранением преобладания амплитуды волн над правым полушарием

Fig. 11. Electroencephalogram of patient Yu., born in 1971, with extrapyramidal-cortical form of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 15 years. In the clinic: tremor hyperkinesia in the hands, generalized epileptic seizures. Against the background of deformation of the main rhythm, flashes of suddenly occurring discharges of high-amplitude peaks are recorded, similar to artifacts in a myogram with subsequent preservation of the predominance of amplitudes over the right hemisphere

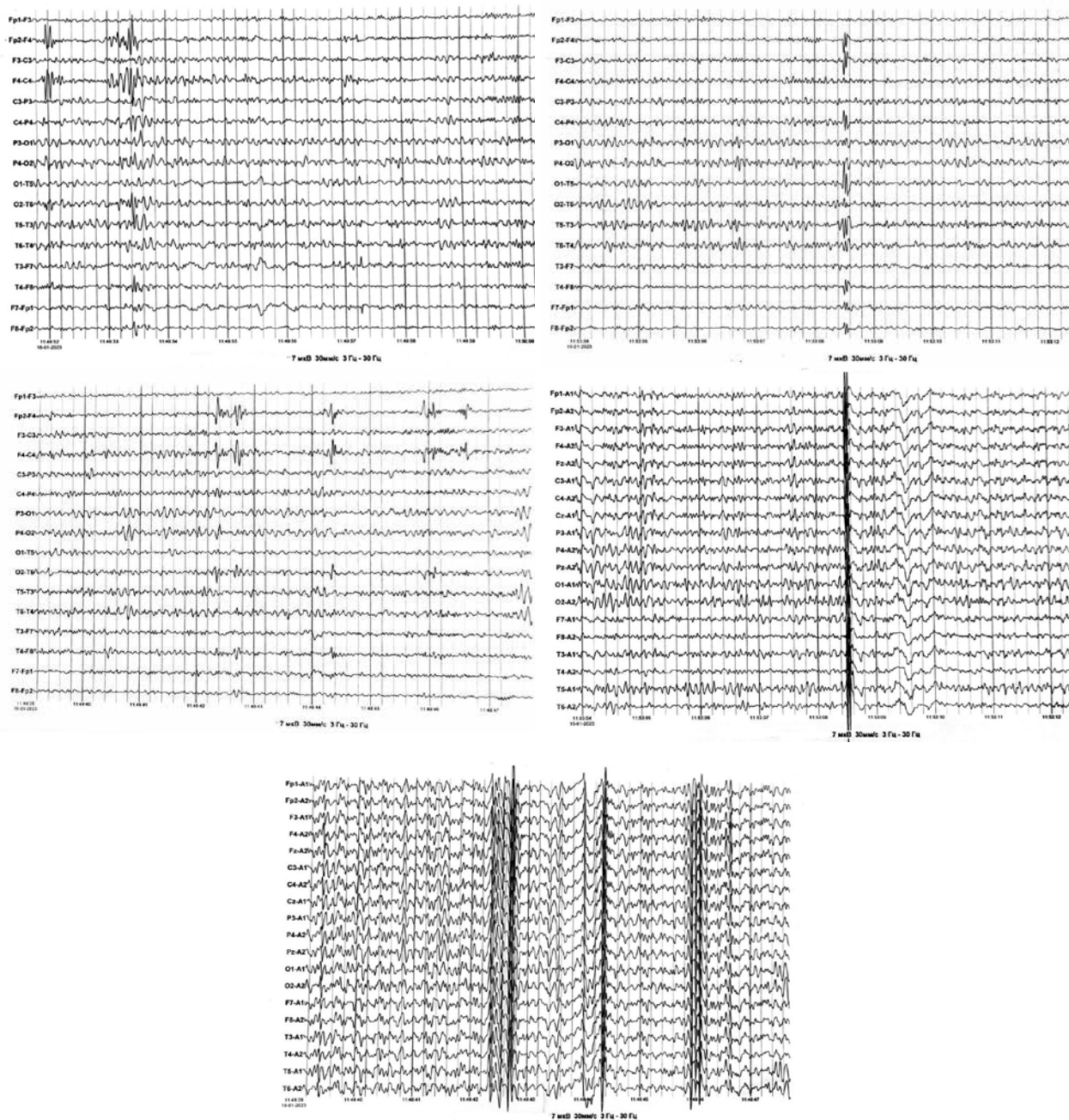


Рис. 12. Электроэнцефалограмма пациентки Т. 19 лет с аритмогиперкинетической формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 18 лет. В клинической картине — сочетание фокальных приступов с торсионной дистонией и дрожательным гиперкинезом. Регистрируется региональная эпилептиформная активность в лобно-височных отведениях в сочетании со спонтанно возникающими «взрывными» вспышками спайков

Fig. 12. Electroencephalogram of patient T., 19 years old, with arrhythmohyperkinetic form of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 18 years. In the clinic: a combination of focal seizures with torsion dystonia and tremor hyperkineses. Epileptiform pathological activity is recorded in the frontotemporal leads and suddenly arising «explosive» peak flashes

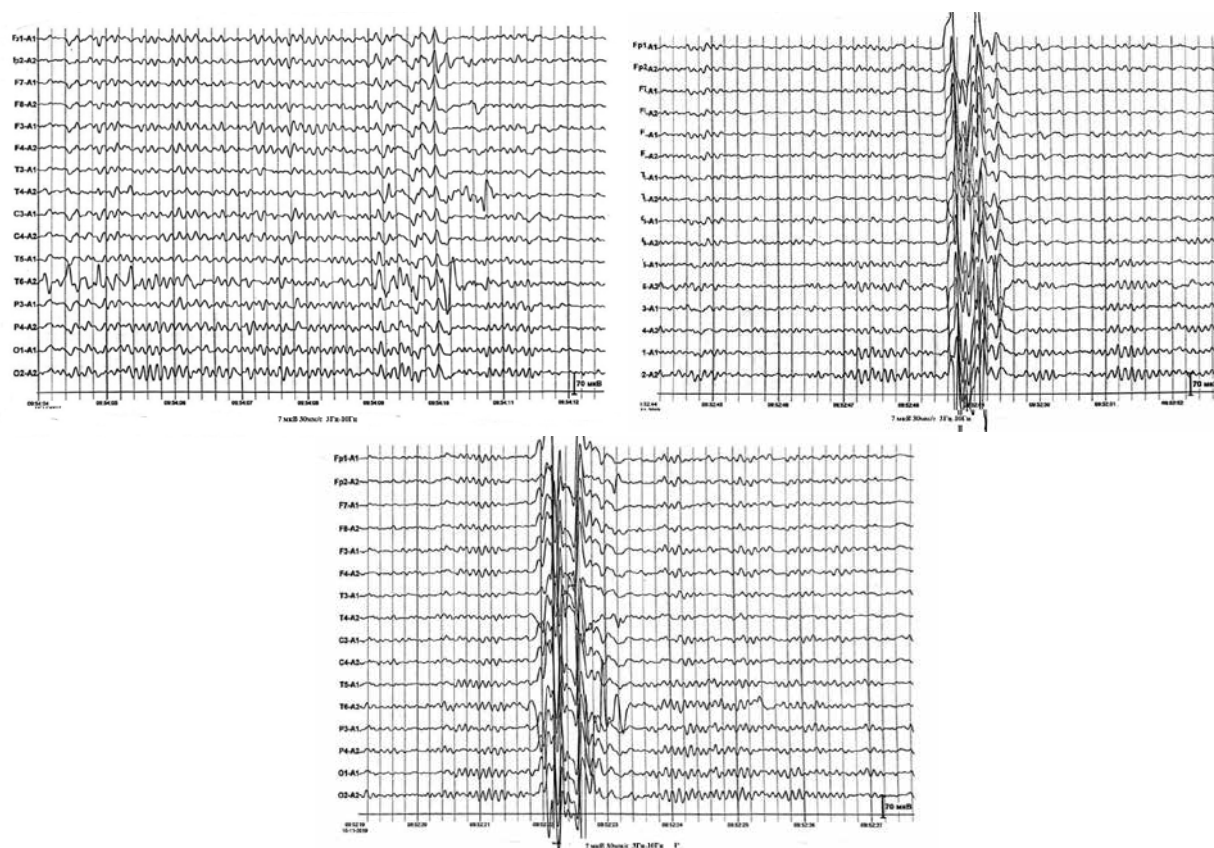


Рис. 13. Электроэнцефалограмма пациентки Ц. 31 года с аритмогиперкинетической формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 15 лет. В клинической картине: дрожательный гиперкинез в руках, дистонические феномены в стопах в сочетании с фокальными эпилептическими приступами. Регистрируются спонтанно возникающие «взрывные» вспышки пикообразных высокоамплитудных волн на фоне сформированного основного ритма

Fig. 13. Electroencephalogram of patient C., 31 years old, with arrhythmohyperkinetic form of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 15 years. In the clinic: tremor hyperkinesia in the hands, dystonic phenomena in the feet, combined with focal epileptic seizures. Suddenly occurring “explosive” flashes of peak-shaped high-amplitude waves are recorded against the background of the formed basic rhythm

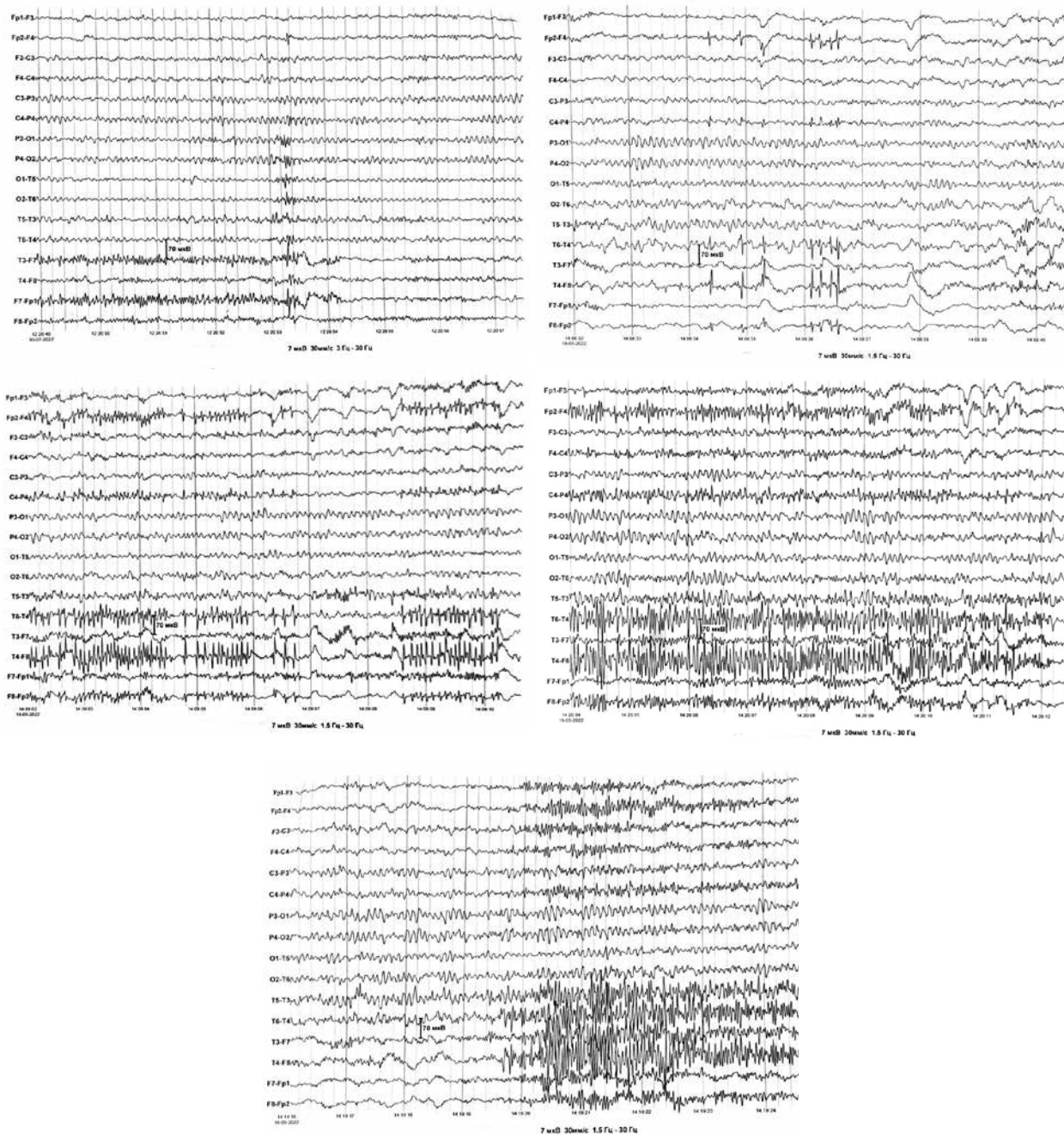


Рис. 14. Электроэнцефалограмма пациентки В. 2007 г. р. Длительность заболевания — 6 лет. В клинической картине — сочетание дрожательного гиперкинеза в руках с фокальными эпилептическими приступами. Регистрируются пики и пикообразные колебания в лобно-височных отведениях правого полушария, которые при усилении гиперкинеза генерализуются и приобретают «взрывной» характер

Fig. 14. Electroencephalogram of patient V., born in 2007. Disease duration is 6 years. In the clinic: combination of tremor hyperkineses in the hands with focal epileptic seizures. Peaks and peak-like oscillations are recorded in the frontotemporal leads of the right hemisphere, which, with increasing hyperkineses, become generalized and acquire an “explosive” character

Обсуждение и выводы

Таким образом, анализ показателей ЭЭГ у пациентов с ГЛД не обнаружил достоверных различий ни в характеристиках и частоте регистрации альфа-, тета-, дельта- и бета-активности, ни в частоте выявления признаков поражения структур головного мозга у носителей разных типов мутаций в гене *ATP7B*.

Основные отличительные признаки электроэнцефалограммы пациентов с ГЛД:

- 1) преобладание медленноволновой активности при снижении функциональной подвижности корковых процессов, отражающих уменьшение количества функциональных нейронных сетей, что ранее описывалось в исследованиях R.K. Chen и соавт. (2024), S.A. Gulyaev и соавт. (2023) [13, 17];
- 2) чередование эпизодов десинхронизации с периодами синхронизации высокоамплитудных колебаний преимущественно в лобно-центральных отведениях, что подтверждает наблюдения F. Bergman и соавт. (1963), И.К. Волошина-Гапонова (2013) и А.В. Овчинникова (2016) [1, 6, 12], а также позволяет предположить, что данный признак становится косвенным подтверждением дефекта связи центрэнцефалической системы с корковыми структурами, ранее описанного у лиц с повреждением лучистого венца Л.Р. Зенковым (2017) [2];
- 3) регистрация на электроэнцефалограмме «взрывного» характера всплеск высокоамплитудных островолновых паттернов, подобного миографическим артефактам, которые совпадают с усилением выраженности гиперкинезов (миоклоний, тиков в мимической мускулатуре, дрожания в руках и др.), что было отмечено в работах R.T. Вах и соавт. (1998) [11].

Вместе с тем проведенные исследования выявили на электроэнцефалограмме пациентов с ГЛД эпилептиформную активность, соответствующую диагностическим критериям отражения эпилепсии в скальповых записях электроэнцефалограммы [18]. Преобладание их регистрации на электроэнцефалограмме на ранних этапах развития дефекта метаболизма меди, с одной стороны, позволяет предположить в эпилептиформных паттернах отражение нарушений связи центрэнцефалической системы с корковыми структурами, а с другой — не отрицает наличия эпилепсии как фонового заболевания, распространение которого не превышает частоты аналогичного показателя в общей популяции, что не противоречит мнению Е.И. Гусева и соавт. (2018) [4].

Сложность трактовки при регистрации скальповой ЭЭГ отражений моторных дефектов экстрапирамидного происхождения и регистрация эпилептиформных паттернов на электроэнцефалограмме пациентов с ГЛД свидетельствуют о том, что проведение рутинной ЭЭГ нецелесообразно для определения механизма повреждения корковых структур при данной патологии. Выяснение этих проблем требует иных методов анализа и большой осторожности в интерпретации феноменов, наблюдаемых на электроэнцефалограмме при ГЛД, что ранее было указано в одной из работ нашей группы [19]. Поэтому рутинная ЭЭГ не может быть одним из основных диагностических тестов при ГЛД. Однако выявление эпилепсии у пациентов с любыми дефектами моторики на разных этапах их формирования должно являться основанием для исключения дефектов метаболизма меди и диктует необходимость проведения углубленного диагностического поиска, направленного на исключение у данных пациентов ГЛД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волошин-Гапонов И.К. Особенности биоэлектрической активности у пациентов Вильсона—Коновалова. Украинский вестник психоневрологии 2013;21(3):13–7. Voloshin-Gaponov I.K. Features of bioelectrical activity in Wilson-Konovalov patients. Ukrainiy vestnik psikhonevrologii = Ukrainian Bulletin of Psychoneurology 2013;21(3):13–7. (In Russ.).
2. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. 8-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 360 с. Zenkov L.R. Clinical Electroencephalography (with Elements of Epileptology). Manual for Physicians. 8th edn. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 360 p. (In Russ.).
3. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медгиз, 1960. 555 с. Konovalov N.V. Hepatocerebral dystrophy. Moscow: Medgiz, 1960. 555 p. (In Russ.).
4. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 688 с. Neurology. National Guidelines. Brief edition edited by E.I. Gusev, A.N. Konovalov, A.B. Gekht. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 688 p. (In Russ.).
5. Майорчик В.Е. Разные формы синхронизации корковой ритмики человека в зависимости от уровня раздражения мозгового ствола. Материалы III конференции по вопросам электрофизиологии нервной системы 1960. С. 251–56. Mayorchik V.E. Different forms of synchronization of human cortical rhythms depending on the level of stimulation of the brainstem. Proceedings of the III Conference on Electrophysiology of the Nervous System 1960. Pp. 251–256. (In Russ.).
6. Овчинников А.В. Неврологические формы болезни Вильсона—Коновалова: клиника, проблемы диагностики. Иркутск, 2016. Ovchinnikov A.V. Neurological forms of Wilson-Konovalov disease: clinical features, diagnostic problems. Irkutsk, 2016. (In Russ.).
7. Проскокова Т.Н., Полешук В.В., Иллариошкин С.Н. и др. Парциальные эпилептические приступы как дебют неврологической стадии гепатолентикулярной дегенерации. Неврологический журнал 2007;12(2):22–5.

- Proskokova T.N., Poleshchuk V.V., Illarionovskiy S.N. et al. Partial epileptic seizures as the debut of the neurological stage of hepatolenticular degeneration. *Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2007;12(2):22–5. (In Russ.).
8. Степанова Т.С. Некоторые особенности электрической активности глубоких структур мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1968;68(11):1593–9.
- Stepanova T.S. Some features of electrical activity of deep brain structures. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry* 1968;68(11):1593–9. (In Russ.).
9. Степанова Т.С. Структура акинетико-ригидных синдромов в зависимости от уровня поражения центральной нервной системы. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1971;17(4):481.
- Stepanova T.S. The structure of akinetic-rigid syndromes depending on the level of damage to the central nervous system. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry* 1971;17(4):481. (In Russ.).
10. Степанова Т.С., Грачев К.В. Биоэлектрическая активность структур лимбической системы и неокортекса у больных с височной эпилепсией. *Височная эпилепсия. Тюмень, 1970. С. 181–185.*
- Stepanova T.S., Grachev K.V. Bioelectrical activity of limbic system and neocortex structures in patients with temporal lobe epilepsy. *Temporal lobe epilepsy. Tyumen, 1970. Pp. 181–185.* (In Russ.).
11. Bax R.T., Hässler A., Luck W. et al. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998;51(3):863–5. DOI: 10.1212/wnl.51.3.863
12. Bergman F., Costin A., Gutman J. Cerebral electrogenesis in relation to consciousness. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1963;15:683–960.
13. Chen R.K., Zhang C., Lin J.W. et al. Altered cortical functional networks in Wilson's disease: a resting-state electroencephalogram study. *Neurobiol Dis* 2024;202:106692. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106692
14. Denny Brown D. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Two different components. *Engl J Med* 1964;270:1149–56.
15. Devarbavi H. Rolandic epilepsy as a heralding manifestation of Wilson disease in a 6-year-old girl. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10(6):633–5. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.04.007
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease. *J Hepatol* 2012;56:671–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
17. Gulyaev S.A., Khanukhova L.M., Garmash A.A. Neurophysiological method for studying changes in the brain's default mode network activity. *Extreme Medicine* 2023;2:64–71. DOI: 10.47183/mes.2023.009
18. Koutroumanidis M., Arzimanoglou A., Caraballo R. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1–2). *Epileptic Disord* 2017;19(4):385–437. DOI: 10.1684/epd.2017.0952
19. Ovchinnikova E.V., Schneider N.A., Ovchinnikova A.A. et al. Advanced electroencephalographic system-based neurophysiological methods to elucidate a mechanism of cognitive dysfunction associated with hepatolenticular degeneration. *Russian Medical Inquiry* 2024;8(10):547–53. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-10-1
20. Sanger F., Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* 1975;94(3):441–8. DOI: 10.1016/0022-2836(75)90213-2

ORCID автора / ORCID of author

Е.В. Овчинникова / E.V. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-4106-1163>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № ЭК-И26/23 от 20.04.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia (protocol No. EK-I26/23 dated 20 April, 2023). All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.03.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 12.01.2026.

Article submitted: 14.03.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 12.01.2026.

Астеническое расстройство у подростков через 12 месяцев после перенесенного COVID-19: клиничко-лабораторные корреляты

Д.Р. Шагиева¹, М.А. Кутлубаев², А.Р. Исанбаева³

¹ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница № 17»; Республика Башкортостан, 450065 Уфа, ул. Свободы, 29;

²кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница»; Республика Башкортостан, 450092 Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев mansur.kutlubaev@yahoo.com

Введение. Наиболее стойким проявлением постковидного синдрома у детей является астения, которая нередко приобретает хроническое течение. Актуальность исследования обусловлена недостаточной изученностью механизмов ее хронизации и, как следствие, ограниченными данными о методах профилактики, что требует оценки состояния детей, перенесших COVID-19, через 6–12 мес после болезни.

Цель исследования – проанализировать клиничко-лабораторные корреляты астенического расстройства у подростков через 12 мес после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с участием подростков в возрасте от 12 до 17 лет включительно, перенесших лабораторно подтвержденный COVID-19 12 ± 2 мес назад. Для оценки астении применялась шкала оценки астении Л.Д. Малковой, для оценки аффективных нарушений – шкала личностной тревожности А.М. Прихожан, опросник детской депрессии М. Ковач и опросник для выявления признаков вегетативных нарушений А.М. Вейна. Оценка внимания осуществлялась с помощью методики Пьерона–Рузера и теста Бурдона.

Результаты. Астения наблюдается у 16 % подростков через 12 мес после перенесенного COVID-19, значительно чаще у девочек, чем у мальчиков. Логистический регрессионный анализ показал, что выраженность симптомов депрессии и признаков вегетативной дисфункции – достоверный предиктор развития астении через 12 мес после перенесенного COVID-19. Данная модель объясняла 36 % вариативности этого феномена.

Выводы. Таким образом, астения через 12 мес после COVID-19 мало связана с перенесенной инфекцией. Депрессивная симптоматика и вегетативная дисфункция могут рассматриваться в качестве мишени для профилактики хронизации астении после перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, астения, депрессия, тревожность

Для цитирования: Шагиева Д.Р., Кутлубаев М.А., Исанбаева А.Р. Астеническое расстройство у подростков через 12 месяцев после перенесенного COVID-19: клиничко-лабораторные корреляты. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):27–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-27-33>

Asthenic disorder in adolescents in 12 months after COVID-19: clinical and laboratory correlates

D.R. Shagieva¹, M.A. Kutlubaev², A.R. Isanbaeva³

¹City Children's Clinical Hospital No. 17; 29 Svobody St., Ufa 450065, Republic of Bashkortostan;

²Department of Neurology Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan;

³Republican Children Clinical Hospital; 98 Stepana Kuvykina St., Ufa 450092, Republic of Bashkortostan

Contacts: Mansur Amirovich Kutlubaev mansur.kutlubaev@yahoo.com

Background. The most persistent manifestation of post-COVID syndrome in children is asthenia, which often becomes chronic. The relevance of this study is due to the insufficiently studied mechanisms of its chronization and, consequently,

the limited data on prevention methods, necessitating an assessment of the condition of children who have had COVID-19 after 6–12 months.

Objective. To analyze clinical and laboratory correlates of asthenic disorder in adolescents in 12 months after COVID-19.

Materials and methods. A prospective study including adolescents aged 12 to 17 years inclusive who have had laboratory-confirmed COVID-19 12 ± 2 months previously was conducted. The Asthenia Assessment Scale of L.D. Malkova was used to assess asthenia. A.M. Prikhozhan Personality Anxiety Scale, M. Kovacs Child Depression Questionnaire were used to assess affective disorders. A.M. Vein Vegetative Disorders Questionnaire was used to assess autonomic dysfunction. Attention was assessed using the Pieron–Ruser method and the Bourdon test.

Results. Asthenia was observed in 16 % of adolescents 12 months after COVID-19. It is significantly more frequent in girls than in boys. Logistic regression analysis showed that the severity of symptoms of depression and signs of autonomic dysfunction were independent predictors of the development of asthenia 12 months after COVID-19. This model explained 36 % of the variability of this phenomenon.

Conclusion. In summary, asthenia 12 months after COVID-19 is little connected with past infection. Depressive symptoms and autonomic dysfunction may be considered as targets for prevention of chronification of asthenia after COVID-19.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, fatigue, depression, anxiety

For citation: Shagieva D.R., Kutlubaev M.A., Isanbaeva A.R. Asthenic disorder in adolescents in 12 months after COVID-19: clinical and laboratory correlates. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):27–33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-27-33>

Введение

Постковидный синдром представляет собой частое осложнение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Его частота в среднем составляет 45 % [11]. Выделяют 2 основных проявления (кластера) постковидного синдрома: астенический и респираторный. Ведущие проявления астенического кластера связаны с психовегетативными нарушениями. Их развитие обусловлено последствиями системной воспалительной реакции, развивающейся при COVID-19, гиперпродукцией различных цитокинов и нарушением синтеза нейромедиаторов в центральной нервной системе. Другие механизмы постковидных нарушений включают эндотелиальную дисфункцию, метаболические нарушения, реактивацию латентных вирусов и др. [3].

Постковидный синдром у детей встречается реже, чем у взрослых, — примерно в 20–25 % случаев. В одномоментном опросном исследовании родителей детей, перенесших COVID-19, было показано, что наиболее высокая частота постковидного синдрома отмечается в группе детей 7–17 лет [7]. Самые выраженные симптомы наблюдаются в течение первых месяцев после инфекции, затем в течение года они постепенно разрешаются [8]. Однако в некоторых случаях такие проявления постковидного синдрома, как астения, могут приобретать хроническое течение [9]. Механизмы хронизации постковидных нарушений, в том числе астении, малоизучены, как следствие, не разработаны подходы к профилактике развития астении через длительное время после острой инфекции. В связи с этим актуально изучение названных наруше-

ний у детей, перенесших COVID-19, через 6–12 мес после болезни.

Цель исследования — проанализировать клинко-лабораторные корреляты астенического расстройства у подростков через 12 мес после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование с участием подростков в возрасте от 12 до 17 лет включительно, перенесших лабораторно подтвержденный COVID-19 12 ± 2 мес назад. В работу включали подростков, приглашенных на диспансеризацию по месту прикрепления в связи с перенесенным COVID-19. Во всех случаях было получено информированное добровольное согласие родителей/законных опекунов на участие детей в исследовании. Критерием исключения было наличие тяжелых хронических заболеваний внутренних органов и нервной системы.

Астения оценивалась с помощью шкалы оценки астении Л.Д. Малковой. Она включает 30 вопросов, позволяющих оценить уровень общей усталости, физической и умственной утомляемости, мотивацию и активность подростка. Испытуемым предлагается ответить на них вариантами ответов от 1 балла — «нет, неверно» до 4 баллов — «совершенно верно». Полученные данные интерпретировались следующим образом: от 30 до 50 баллов — отсутствие астении, от 51 до 75 баллов — слабая астения, от 76 до 100 баллов — умеренная астения, от 101 до 120 баллов — выраженная астения [5].

Для оценки аффективных нарушений применялись шкала личностной тревожности для учащихся 10–16 лет А.М. Прихожан [4] и опросник детской депрессии М. Ковач [2]. Тест личностной тревожности содержит описание 40 обстоятельств, и испытуемый должен ответить (представив себя в этих условиях), насколько каждая ситуация вызывает у него чувство тревоги от 0 до 4 баллов, где 0 баллов — не вызывает, а 4 балла — вызывает очень выраженную тревогу. Данная методика позволяет оценить следующие виды тревожности: общая — вопросы, отражающие общее восприятие тревоги в жизни; школьная тревожность — вопросы, связанные с переживаниями, возникающими в процессе учебы; самооценочная тревожность — вопросы, касающиеся чувства собственного достоинства и уверенности; межличностная тревожность — вопросы, отражающие уровень комфорта в общении с ровесниками и взрослыми; магическая тревожность — вопросы, связанные с иррациональными страхами и верой в магические представления. Сумма первичных баллов по различным видам тревожности формирует общий уровень тревожности. Первичные баллы как по отдельным видам тревожности, так и по общей тревожности преобразуются в стеновые оценки (от 1 до 10 баллов).

Опросник детской депрессии представляет собой самооценочную шкалу, состоящую из 27 пунктов и предназначенную для детей и подростков в возрасте от 7 до 17 лет. Он охватывает такие аспекты, как пониженное настроение, гедонистические склонности, вегетативные функции, самооценку и межличностное поведение. По результатам тестирования суммируют общий балл и выделяют 9 степеней риска возникновения депрессии: ниже 30 баллов — значительно ниже среднего уровня, 30–34 балла — много ниже среднего уровня, 35–39 баллов — ниже среднего уровня, 40–44 балла — чуть ниже среднего уровня, 45–55 баллов — средний уровень, 56–60 баллов — чуть выше среднего уровня, 61–65 баллов — выше среднего уровня, 66–70 баллов — значительно выше среднего уровня, выше 70 баллов — очень значительно превышает средний уровень.

Состояние вегетативной нервной системы оценивалось с помощью опросника для выявления признаков вегетативных нарушений А.М. Вейна. Он включает 11 дихотомических вопросов об общем физическом состоянии обследуемого, таких как наличие ситуативного иррационального изменения цвета кожных покровов, головной боли, нарушений функций желудочно-кишечного тракта, дыхания, сердцебиения и других субъективных симптомов, оцениваемых в диапазоне от 3 до 7 баллов. Суммарная оценка 15 баллов и более указывает на наличие вегетативной дисфункции [1].

Для оценки концентрации внимания применялась методика Пьерона—Рузера, а для оценки устойчивости внимания — тест Бурдона. Регистрировались показатели

клинического анализа крови, биохимического анализа крови на момент включения в исследование [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 26 (IBM, США). Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me [Q1; Q3]. В анализе использовали методы непараметрической статистики. Клинико-демографические показатели сравнивали с помощью теста Манна—Уитни, категориальные показатели — с помощью χ^2 -критерия соответствия Пирсона. Для выявления связей между непрерывными данными использовался корреляционный анализ Спирмена. Для выявления предикторов возникновения астении был проведен логистический регрессионный анализ с одновременным включением всех переменных. Статистически значимой считали разницу при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 154 пациента: 68 (44,16 %) мальчиков и 86 (55,84 %) девочек. Медиана возраста составила 15 (13–16) лет. У 50 % пациентов COVID-19 имел бессимптомное течение, у другой половины — симптомное. Астения выявлялась у 26 (16 %) пациентов: слабой выраженности — у 21 (13,64 %), умеренной выраженности — у 5 (3,25 %).

Среди пациентов с астенией было достоверно больше девочек (84,5 %, $p = 0,002$). Она чаще наблюдалась у пациентов, которые перенесли COVID-19 в симптомной форме, по сравнению с бессимптомной формой: 8 (10,4 %) против 17 (22 %), однако статистической значимости различие не достигло, $p = 0,079$.

Сравнительный анализ результатов лабораторных исследований показал, что у подростков с астенией было достоверно меньше эритроцитов ($4,19 \times 10^{12}$ (4,00–4,51) и $4,60 \times 10^{12}$ (4,24–4,89), $p = 0,008$) и ниже уровень гемоглобина (125 (123–133) г/л и 136 (126–146) г/л, $p = 0,009$), чем у подростков без астении. Остальные показатели клинического и биохимического анализов крови достоверно не различались в 2 группах.

У пациентов с астенией были выше уровни межличностной и магической тревожности, также у них отмечалась тенденция к более высокому уровню общей и самооценочной тревожности. Среди пациентов с астенией по сравнению с теми, у кого не имелось симптомов астении, было больше подростков с уровнем симптомов депрессии очень значительно выше среднего (табл. 1). Признаки вегетативной дисфункции были выявлены у 23 (88,5 %) из 26 пациентов с астенией и у 85 (66,4 %) из 128 пациентов без астении ($p = 0,0001$).

По результатам корреляционного анализа выраженность астении была достоверно связана с выраженностью вегетативной дисфункции, общей, самооце-

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей аффективной сферы у пациентов с астенией и без астении

Table 1. Comparative analysis of indicators of the affective sphere in patients with and without asthenia

Показатель Parameter	Пациенты с астенией Patients with asthenia n = 26	Пациенты без астении Patients without asthenia n = 128	p
Общая тревожность, баллы General anxiety, score	0 [0;3]	0 [0;1]	0,055
Школьная тревожность, баллы School anxiety, score	1 [0;2]	0 [0;2]	0,323
Самооценочная тревожность, баллы Self-assessed anxiety, score	2 [1;3]	1 [0;3]	0,063
Межличностная тревожность, баллы Interpersonal anxiety, score	2 [0;4]	0 [0;1]	0,0007
Магическая тревожность, баллы Magical anxiety, score	0 [0;1]	0 [0;0]	0,024
Уровень устойчивости внимания, n: Level of attention stability, n:			
очень высокий very high	14	76	0,77
высокий high	11	43	
средний average	0	5	
низкий low	1	4	
Уровень концентрации внимания, n: Level of concentration of attention, n:			
очень хороший very good	10	65	0,29
хороший good	13	54	
средний average	3	8	
плохой bad	0	1	
очень плохой very bad	0	0	
Уровень депрессии, n: Depression level, n:			
значительно ниже среднего significantly below average	0	0	0,0001
умеренно ниже среднего moderately below average	0	0	
ниже среднего below average	0	22	
чуть ниже среднего slightly below average	6	61	
средний уровень average	8	35	
чуть выше среднего slightly above average	5	5	
выше среднего above average	3	2	
значительно выше среднего significantly above average	0	3	
очень значительно выше среднего very significantly above average	4	0	

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа выраженности астении

Table 2. Results of correlation analysis of the severity of asthenia

Переменная Variable	Выражен- ность асте- нии, r Severity of asthenia, r
Оценка по опроснику Вейна Assessment according to the Vein questionnaire	0,404*
Устойчивость внимания Attention stability	0,04
Концентрация внимания Concentration of attention	0,110
Общая тревожность General anxiety	0,206*
Школьная тревожность School anxiety	0,098
Самооценочная тревожность Self-assessed anxiety	0,170*
Межличностная тревожность Interpersonal anxiety	0,313*
Магическая тревожность Magical anxiety	0,288*
Риск развития депрессии Risk of developing depression	0,390*

* $p < 0,05$

ночной, межличностной, магической тревожности и симптомов депрессии. Связи в основном были сла-

быми — коэффициент корреляции варьировал от 0,17 до 0,4 (табл. 2).

Для выявления независимых предикторов развития симптомов астении у подростков через 12 мес после перенесенного COVID-19 был проведен логистический регрессионный анализ. Предварительно была выполнена нормализация данных методом логарифмизации. Зависимой переменной было наличие или отсутствие астении любой выраженности. Независимые переменные выбирали из числа тех, значения которых статистически значимо отличались у пациентов с различными исходами по результатам сравнительного и корреляционного анализа. В тех случаях, когда между переменными отмечалась значимая корреляционная связь, выбирался только один показатель для включения в анализ.

Логистический регрессионный анализ показал, что выраженность симптомов депрессии и признаков вегетативной дисфункции была достоверным предиктором развития астении через 12 мес после перенесенного COVID-19 (табл. 3). Данная модель объясняла 36 % вариабельности этого феномена.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что через 12 мес после перенесенного COVID-19 у 16 % подростков выявляются признаки астенического синдрома. Он чаще выявлялся у тех, кто перенес симптомный COVID-19, чем бессимптомный, — 22 % против 10 % соответственно, но различия не достигли статистической значимости.

Полученные данные во многом совпадают с данными других авторов, которые выявляли астению у 26 % пациентов после перенесенного COVID-19.

Таблица 3. Результаты линейного регрессионного анализа астении после перенесенного COVID-19

Table 3. Results of linear regression analysis of asthenia after COVID-19

Переменная Variable	Коэффициент бета Beta coefficient	Стандартная ошибка Standard error	p
Выраженность симптомов депрессии Severity of depressive symptoms	0,664	0,226	0,003
Оценка по опроснику Вейна Assessment according to the Vein questionnaire	1,537	0,714	0,031
Межличностная тревожность Interpersonal anxiety	0,123	0,221	0,578
Уровень гемоглобина Hemoglobin level	−0,032	0,018	0,087
Константа Constant	−1,152	2,473	0,641

Ее частота достоверно не отличается от частоты астенических симптомов в группе детей, перенесших другие острые заболевания [10], что ставит под сомнение специфичность астении в отношении COVID-19.

Для выявления предикторов развития астении через 12 мес после перенесенного COVID-19 был проведен анализ ее коррелятов. Отмечено существенное преобладание астении у девочек, что может быть объяснено, в первую очередь, нейроэндокринными механизмами, а также особенностями восприятия стресса. Выраженность астенического синдрома достоверно коррелировала с различными показателями тревожности. Более выраженные симптомы астении наблюдались у детей с более выраженной самооценочной, межличностной и магической тревожностью. Связь между астенией и повышенной тревожностью описана при многих заболеваниях и может быть объяснена как психологическими, так и биологическими механизмами. С одной стороны, дети с повышенной тревожностью и мнительностью более склонны концентрироваться на собственных ощущениях, с другой — нейротрансмиттерные нарушения, которые могут развиваться в исходе COVID-19, могут приводить как к тревожным, так и к астеническим расстройствам [9].

Анализ лабораторных показателей выявил более низкие показатели уровня гемоглобина и количества эритроцитов у подростков с астенией через 12 мес после перенесенного COVID-19 по сравнению с теми, у кого астении не было. Значения в обеих группах были в пределах референсных. По результатам логистического регрессионного анализа уровень гемоглобина и количество эритроцитов не были независимыми предикторами развития астении, вероятно, реализуя свои эффекты через развитие вегетативной дисфункции.

Достоверными предикторами развития астении через 12 мес после перенесенного COVID-19 были

высокий риск развития депрессии и вегетативная дисфункция. Это указывает на то, что наличие симптомов депрессии повышает риск хронизации астении после острой инфекции, а их коррекция, в первую очередь психотерапевтическая, может рассматриваться как способ профилактики персистирования постковидной астении в течение длительного времени. Выраженная вегетативная дисфункция наблюдается при более тяжелых формах астении. Связь между астенией и вегетативной дисфункцией указывает на то, что хроническое течение более характерно для пациентов с соматоформными включениями в клинической картине, с более тяжелым течением астенического синдрома. Полученная модель объясняла только 36 % случаев развития астении через 12 мес после перенесенного COVID-19. Вероятно, в остальных случаях астения была связана с факторами, которые появились уже после разрешения COVID-19; таким фактором может быть иное острое заболевание или стрессовая ситуация.

Выводы

Таким образом, астения наблюдается у 16 % подростков через 12 мес после COVID-19 и мало связана с перенесенной инфекцией. Она значительно чаще наблюдается у девочек, чем у мальчиков. Независимым предиктором развития астении через 12 мес после перенесенного COVID-19 была выраженность депрессивной симптоматики и вегетативной дисфункции. Именно данные факторы, вероятно, могут рассматриваться в качестве мишени для профилактики хронизации астении после COVID-19.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение биологических маркеров постинфекционной астении и поиск эффективных средств для ее коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Под ред. А.М. Вейна. М.: МИА, 2003. 752 с.
Vegetative disorders: clinic, diagnosis, treatment. Ed. by A.M. Vein. Moscow: MIA, 2003. 752 p. (In Russ.).
2. Воликова С.В., Холмогорова А.Б., Калина О.Г. Применение опросника детской депрессии М. Ковак (CDI). М.: МНИИП, 2013. 24 с.
Volikova S.V., Kholmogorova A.B., Kalina O.G. Application of child depression questionnaire M. Kovak (CDI). Moscow: MNIP, 2013. 24 p. (In Russ.).
3. Кутлубаев М.А. Клинико-патогенетические особенности поражения нервной системы при COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(9):130–6.
DOI: 10.17116/jnevro2020120091130
Kutlubaev M.A. Clinical and pathogenetic aspects of nervous system impairments in COVID-19. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2020;120(9):130–6. (In Russ.).
DOI: 10.17116/jnevro2020120091130
4. Прихожан А.М. Психология тревожности: дошкольный и школьный возраст. СПб.: Питер, 2009. 119 с.
Prikhozhan A.M. Psychology of anxiety: preschool and school age. Saint Petersburg: Piter, 2009. 119 p. (In Russ.).
5. Прохоров А.О. Методики диагностики и измерения психических состояний личности. М.: ПЕР СЭ, 2004. 176 с.
Prokhorov A.O. Methods of diagnostics and measurement of mental states of personality. Moscow: PER SE, 2004. 176 p. (In Russ.).
6. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии. М.: Эксмо-Пресс, 1999. 448 с.
Rubinshtein S.Ya. Experimental methods of pathopsychology. Moscow: Eksmo-Press, 1999. 448 p. (In Russ.).
7. Шагиева Д.Р., Кутлубаев М.А., Рахматуллин А.Р. Постковидный синдром у детей: одномоментное

опросное исследование мнения родителей. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(3):254–62.

DOI: 10.15690/vsp.v22i3.2582

Shagieva D.R., Kutlubaev M.A., Rakhmatullin A.R.

Post-COVID syndrome in children: one-time survey study of parents' opinion. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2023;22(3):254–62. (In Russ.).

DOI: 10.15690/vsp.v22i3.2582

8. Шагиева Д.Р., Рахматуллин А.Р., Кутлубаев М.А. и др. Неврологические проявления COVID-19 у детей.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(8):67–70. DOI: 10.17116/jnevro202112108167

Shagieva D.R., Rakhmatullin A.R., Kutlubaev M.A. et al. Clinical manifestations of COVID-19 in children. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov

Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(8):67–70. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112108167

9. Basaca D.G., Jugănar I., Belei O. et al. Long COVID in children and adolescents: mechanisms, symptoms, and long-term impact on Health-A Comprehensive Review. J Clin Med 2025;14(2):378.

DOI: 10.3390/jcm14020378

10. Conde M., Gastesi I., de Pablo L. et al. Persistent symptoms (lasting longer than 1 year) in children hospitalized with acute COVID-19 versus other conditions. Children (Basel) 2024;11(12):1444.

DOI: 10.3390/children11121444

11. Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). BMC Med 2022;20(1):244.

DOI: 10.1186/s12916-022-02448-4

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Р. Шагиева / D.R. Shagieva: <https://orcid.org/0000-0002-4815-2068>

М.А. Кутлубаев / M.A. Kutlubaev: <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>

А.Р. Исанбаева / A.R. Isanbaeva: <https://orcid.org/0000-0002-3616-482X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ПРИОРИТЕТ-2030).

Funding. The work was supported by the Strategic Academic Leadership Program of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia (PRIORITY-2030).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от 25.11.2021). Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 9 of November 25, 2021). The parents of the patients signed informed consent for their children to participate in the study.

Статья поступила: 06.02.2025. Принята к публикации: 06.12.2025. Опубликовано онлайн: 12.01.2026.

Article submitted: 06.02.2025. Accepted for publication: 06.12.2025. Published online: 12.01.2026.

Патогенетическая терапия мышечной дистрофии Дюшенна. Российский опыт применения вилтоларсена

Д.В. Влодавец¹, С.Б. Артемьева¹, О.И. Глебовская², Ф.И. Нахушева³, Д.В. Айзатулина⁴, Е.В. Гранкин⁵, С.Л. Ипатова⁶, Е.В. Шишкина⁷, Д.Г. Короткова⁸, О.Н. Живаева⁹, Е.В. Сайфуллина¹⁰, Г.В. Трескина¹¹, Д.И. Гукосьян¹², Г.О. Момот¹³, Л.Е. Цынгунуова¹⁴

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

²СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги»; Россия, 194156 Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2;

³ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области»; Россия, 127486 Москва, ул. Ивана Сусанина, 1, стр. 1;

⁴ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан»; Республика Татарстан, 420064 Казань, Оренбургский тракт, 138;

⁵ГАУЗ «Областная детская клиническая больница»; Россия, 460006 Оренбург, ул. Рыбаковская, 3;

⁶ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 150042 Ярославль, Тутаевское шоссе, 27;

⁷ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1А;

⁸клиника ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454052 Челябинск, ул. Черкасская, 2;

⁹ГАУЗ ТО «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; Россия, 625003 Тюмень, Товарное шоссе, 15;

¹⁰ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, 450076 Уфа, ул. Мажита Гафури, 74;

¹¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница»; Россия, 163045 Архангельск, проспект Ломоносова, 292;

¹²ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350007 Краснодар, площадь Победы, 1;

¹³ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 2»; Россия, 690021 Владивосток, ул. Черемуховая, 11;

¹⁴ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Дмитрий Владимирович Влодавец mityaus@gmail.com

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – наиболее тяжелая форма наследственных миопатий у мальчиков, вызванная мутациями в гене *DMD*, расположенном на X-хромосоме в локусе Xp21.2–p21.1 и кодирующем белок дистрофин. Наиболее частыми мутациями являются делеции одного или нескольких экзонов (около 70 % случаев), нарушающие рамку считывания и приводящие к синтезу укороченного и нефункционального белка дистрофина, что вызывает распад скелетно-мышечных волокон (рабдомиолиз) и прогрессирующую мышечную слабость. Заболевание клинически манифестирует в возрасте 2–5 лет и быстро прогрессирует до потери способности к самостоятельной ходьбе к 8–12 годам и летального исхода на втором-третьем десятилетии жизни вследствие дыхательной и сердечной недостаточности.

Авторы представляют российский опыт применения генотерапевтического препарата в лечении прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна за счет пропуска 53-го экзона (экзон-скиппинг) на примере единственного зарегистрированного в России препарата этого класса – вилтоларсена (Вилтепсо®).

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, *DMD*, экзон-скиппинг, антисмысловой олигонуклеотид, Вилтепсо®, вилтоларсен, экзон 53

Для цитирования: Влодавец Д.В., Артемьева С.Б., Глебовская О.И. и др. Патогенетическая терапия мышечной дистрофии Дюшенна. Российский опыт применения вилтоларсена. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):34–44.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-34-44>

Pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy: Russian experience with viltolarsen

D.V. Vlodavets¹, S.B. Artemyeva¹, O.I. Glebovskaya², F.I. Nakhushева³, D.V. Ayzatulina⁴, E.V. Grankin⁵, S.L. Ipatova⁶, E.V. Shishkina⁷, D.G. Korotkova⁸, O.N. Zhivaeva⁹, E.V. Sayfullina¹⁰, G.V. Treskina¹¹, D.I. Gukosyan¹², G.O. Momot¹³, L.E. Tsyngunova¹⁴

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

²St. Olga Children's City Hospital; 2 Zemledelcheskaya St., Saint Petersburg 194156, Russia;

³Childhood Research Institute of the Ministry of Health of the Moscow Region; 1 Ivana Susanina St., Moscow 127486, Russia;

⁴Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan 420064, Republic of Tatarstan;

⁵Regional Children's Clinical Hospital; 3 Rybakovskaya St., Orenburg 460006, Russia;

⁶Regional Children's Clinical Hospital; 27 Tutaevskoe Shosse, Yaroslavl 150042, Russia;

⁷Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1A Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

⁸Clinic of the South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Cherkasskaya St., Chelyabinsk 454052, Russia;

⁹Children's Treatment and Rehabilitation Center "RELIABLE"; 15 Tovarnoe Shosse, Tyumen 625003, Russia;

¹⁰Republican Medical and Genetic Center; 74 Mazhita Gafuri St., Ufa 450076, Russia;

¹¹Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital; 292 Lomonosova Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia;

¹²Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Territory; 1 Ploshchad Pobedy, Krasnodar 350007, Russia;

¹³Children's Clinical Hospital No. 2; 11 Cheremukhovaya St., Vladivostok 690021, Russia;

¹⁴Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Dmitriy Vladimirovich Vlodavets mityaus@gmail.com

Duchenne muscular dystrophy is the most severe form of hereditary myopathies in boys, caused by mutations in the *DMD* gene, located on the X chromosome at the Xp21.2–p21.1 locus and encoding the dystrophin protein. The most common mutations are deletions of one or more exons (about 70 % of cases), which disrupt the reading frame and lead to the synthesis of a shortened and non-functional dystrophin protein, which causes the breakdown of skeletal muscle fibers (rhabdomyolysis) and progressive muscle weakness. The disease clinically manifests at the age of 2–5 years and rapidly progresses to the loss of the ability to walk independently by 8–12 years and death in the second or third decade of life due to respiratory and cardiac failure.

The authors present Russian experience in the use of a gene therapy drug for the treatment of Duchenne muscular dystrophy using the exon skipping method, exemplified by the only registered drug of this class in Russia for Duchenne muscular dystrophy therapy – viltolarsen (Vilteps®).

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, *DMD*, exon skipping, antisense oligonucleotide, Vilteps®, viltolarsen, exon 53

For citation: Vlodavets D.V., Artemyeva S.B., Glebovskaya O.I. et al. Pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy: Russian experience with viltolarsen. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):34–44. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-34-44>

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна — это наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией в гене *DMD* (кодирующем белок дистрофин), приводящее к нарушению рамки считывания и вследствие этого — к отсутствию и недостаточной функции белка дистрофина [3]. Более легкая форма заболевания — ПМД Беккера — вызывается мутациями, которые сохраняют рамку считывания, приводя к синтезу укороченного, но тем не менее частично функционального белка дистрофина.

По наиболее актуальным научным данным, общемировая заболеваемость ПМД Дюшенна составляет 1:5000 новорожденных мальчиков. Что касается ПМД Беккера, ее распространенность составляет примерно 1 случай на 18–30 тыс. новорожденных мальчиков [10, 26].

Белок дистрофин реализует свои функции путем образования связи между альфа-актином внутри скелетно-мышечных клеток и дистрофин-ассоциированным протеиновым комплексом на сарколемме, что позволяет поддерживать стабильность клеточной стенки [15]. Дистрофин и компоненты дистрофин-ассоциированного протеинового комплекса взаимодействуют

с ионными каналами, необходимыми для поддержания ионного гомеостаза, в частности кальциевого баланса, который имеет решающее значение для правильного сокращения и расслабления мышц [11]. Дистрофин также взаимодействует на мембране с ферментом — нейрональной синтазой оксида азота, регулирующей кровотоков во время физических нагрузок. В отсутствие дистрофина этот механизм не работает, что приводит к плохому кровоснабжению и ишемическому повреждению мышц [34]. Неправильная локализация нейрональной синтазы оксида азота способствует чрезмерной продукции активных форм кислорода и азота. Это вызывает окислительное повреждение белков, липидов и ДНК, в то время как антиоксидантная защита, такая как глутатион, ослабляется [20].

В отсутствие дистрофина не происходит формирование дистрофин-ассоциированного протеинового комплекса, нарушается связь между цитоскелетом и внеклеточным матриксом, что приводит к различным функциональным нарушениям в мышечных клетках. Это, в свою очередь, приводит к нарушению целостности клеточной стенки, излитию содержимого клетки во внеклеточный матрикс и, в конечном итоге, к разрушению мышечной клетки [5, 11, 12, 20, 28, 32, 34, 35].

Разрушение цитоскелета, нарушение регуляции ионов, недостаточное кровоснабжение, окислительный стресс, хроническое воспаление и нарушенная регенерация приводят к прогрессирующей дегенерации клеток поперечнополосатой скелетной мышечной ткани и кардиомиоцитов и их замене жировой и/или фиброзной тканью, что является характерной чертой ПМД Дюшенна [29].

Сам ген *DMD* — один из самых больших генов человека, содержит 79 экзонов [37]. Примерно 60–65 % случаев ПМД Дюшенна и ПМД Беккера обусловлены делециями экзонов в гене *DMD*, хотя причиной могут быть и другие мутации, такие как дупликации (10–15 %) и точечные мутации (до 30 %). Около 1/3 случаев ПМД Дюшенна вызваны новыми (*de novo*) мутациями [10, 23, 26].

Предлагаемая в качестве возможного метода лечения ПМД Дюшенна технология экзон-скиппинга изучается уже более 20 лет. Цель терапии методом пропуска экзонов — восстановить нарушенную открытую рамку считывания транскриптов гена *DMD* у пациентов с ПМД Дюшенна, что позволит синтезировать укороченный на размер делеции белок дистрофин. Таким образом, экзон-скиппинг позволяет клинически перевести aggressively прогрессирующую форму ПМД Дюшенна в более доброкачественно протекающую форму ПМД Беккера.

Изначально были предложены 3 экспериментальных подхода для осуществления экзон-скиппинга:

редактирование ДНК с помощью CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats — кластерные, регулярно расположенные короткие палиндромные повторы), блокирование сплайсинга с помощью U7 snRNP (small nuclear ribonucleoprotein complex — малый ядерный рибонуклеопротеиновый комплекс, содержащий частицу U7 малой ядерной РНК, который играет ключевую роль в процессинге 3'-конца гистоновых предшественников матричной РНК) и использование антисмысловых олигонуклеотидов (АОН) [7]. Однако первые 2 подхода в настоящее время все еще находятся на стадии доклинических и клинических исследований [14, 40]. Лишь 4 препарата группы АОН для терапии ПМД Дюшенна получили регистрацию в мире и применяются в реальной клинической практике. Терапия методом пропуска экзонов заключается в использовании препаратов АОН, которые связываются с предшественниками матричной РНК во время сплайсинга для модуляции процесса синтеза матричной РНК.

Препарат вилтоларсен (Вилтепсо®), один из препаратов группы АОН, в августе 2024 г. был одобрен Министерством здравоохранения Российской Федерации для применения у российских пациентов. В настоящее время в России это единственный зарегистрированный препарат для терапии пациентов с ПМД Дюшенна методом экзон-скиппинга.

Российский опыт применения препарата вилтоларсен

Согласно инструкции по медицинскому применению, вилтоларсен (Вилтепсо®) — лекарственный препарат, предназначенный для терапии ПМД Дюшенна у пациентов с подтвержденной мутацией гена *DMD*, подходящей для коррективки путем пропуска 53-го экзона, в результате чего синтезируется укороченный на размер делеции, но функционально активный белок дистрофин. Около 50 различных делеций в гене *DMD* поддаются терапии с помощью вилтоларсена. Среди наиболее часто встречающихся — делеции экзонов 45–52, 47–52, 48–52, 49–52, 50–52 и 52.

Препарат вилтоларсен (Вилтепсо®) разработан в Японии компанией Nippon Shinyaku (Киото) совместно с Национальным центром неврологии и психиатрии (Токио). Готовая лекарственная форма препарата вилтоларсен производится в Японии компанией Fujii Yakuhin. В России препарат частично локализован: вторичная упаковка и выпускающий контроль качества осуществляются на заводе группы компаний «Р-Фарм» в соответствии со стандартами GMP (good manufacturing practices — правила надлежащей производственной практики).

В настоящее время в России препарат вилтоларсен получает 91 пациент с ПМД Дюшенна: 90 детей млад-

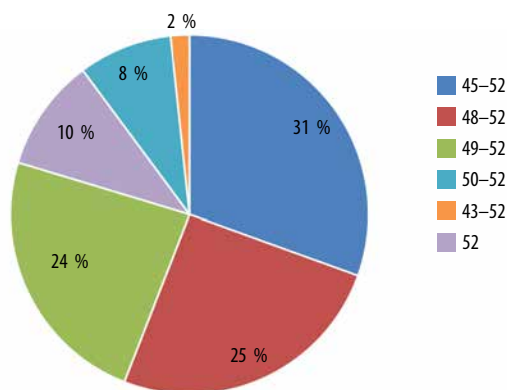


Рис. 1. Распределение делеций экзонов в гене *DMD* у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтоларсен, в Российской Федерации ($n = 59$)

Fig. 1. Distribution of exon deletions in the *DMD* gene in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen in the Russian Federation ($n = 59$)

ше 18 лет и 1 молодой взрослый. Все пациенты — мальчики с наиболее часто встречающимися делециями. Подробная информация о распределении делеций экзонов в гене *DMD* у пациентов с ПМД Дюшенна, получающих вилтоларсен, представлена на рис. 1.

Был проведен анализ частоты встречаемости делеций в гене *DMD* (см. рис. 1). Анализ были доступны 59 из 91 пациента, получающего вилтоларсен.

Наиболее частой мутацией в российской когорте пациентов, получающих терапию вилтоларсеном, оказалась делеция экзонов 45–52 в гене *DMD*, выявленная у 18 (31 %) детей. Следующая по частоте встречаемости — делеция экзонов 48–52 — была выявлена у 15 (25 %) пациентов, а делеция экзонов 49–52 — у 14 (24 %). Изолированные делеции экзона 52 и делеции экзонов 50–52 встречались существенно реже — у 6 (10 %) и 5 (8 %) пациентов соответственно. Делеции экзонов 43–52 составили всего 2 % наблюдений.

Патогенетическая терапия ПМД Дюшенна гено-терапевтическими препаратами не является монотерапией. Терапия препаратом вилтоларсен (Вилтепсо®) проводится на фоне сопутствующей терапии в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами ведения (т. е. на фоне терапии глюкокортикостероидами (ГКС), кардиопротективными препаратами, витамином D₃, коррекции остеопороза и пр.). Доза препарата рассчитывается индивидуально, в соответствии с актуальной массой тела пациента. Рекомендованная доза вилтоларсена составляет 80 мг/кг ежедневно в виде внутривенной инфузии, которая вводится в течение примерно 1 ч. Цель терапии — восстановление открытой рамки считывания и синтез функционального белка дистрофина, вследствие чего происходит замедление прогрессирования ПМД Дю-

шенна и ее переход в клинически более мягкий вариант, схожий с ПМД Беккера.

Вилтоларсен (Вилтепсо®), согласно инструкции по медицинскому применению, не имеет возрастных или функциональных ограничений и может вводиться пациенту с момента установления диагноза и в любом функциональном статусе (амбулаторном или неамбулаторном). Хочется отдельно отметить, что самому маленькому пациенту, получающему вилтоларсен в России, на момент инициации терапии было всего 18 мес. Ребенок отлично переносит терапию, его физическое развитие близко к возрастной норме, и какие-либо нежелательные явления (НЯ) на фоне экзон-скиппинг-терапии в настоящее время не были зарегистрированы. Молодой взрослый, у которого патогенетическая терапия была инициирована в возрасте 21 года, также хорошо, без НЯ переносит лечение. Несмотря на то что этот пациент в возрасте 14 лет (7 лет назад) потерял амбулаторность, вернуть которую существующими методами лечения невозможно, врачи все равно приняли решение рекомендовать проведение патогенетической терапии. Цель терапии в данном случае — замедлить прогрессирование заболевания, а в лучшем случае — стабилизировать дыхательную и сердечную функцию пациента, тем более что проведенные клинические исследования препарата с участием когорты неамбулаторных пациентов доказали такую возможность [18]. Оценивать эффективность проводимого лечения у данного пациента пока нецелесообразно в связи с непродолжительным периодом получения терапии — менее 6 мес.

Многолетний опыт, полученный в ходе клинических исследований (включая 4-летнее открытое исследование), и данные реальной клинической практики в России подтверждают исключительный профиль безопасности вилтоларсена — отсутствие серьезных НЯ, иммуногенности, нефро- или гепатотоксичности при длительном применении препарата [9].

Все препараты группы АОН выводятся почками в основном в неизмененном виде [1, 13]. Хорошо известно, что почки являются основным местом распределения АОН после парентерального введения, именно там достигается более высокая концентрация, чем в любом другом органе, составляющая до 20 % общей введенной дозы [16]. Нефротоксичность АОН в значительной степени обусловлена преимущественным накоплением неизмененного препарата в проксимальных канальцах почек, а также поступлением в почечную паренхиму продуктов метаболического распада АОН, образующихся в других органах-мишенях (прежде всего в печени) [27]. Системные эффекты АОН были широко изучены в доклинических исследованиях, и было показано, что почки являются главным поражаемым органом у грызунов и приматов [19].

Клинически воздействие на почки в основном включает дегенерацию почечных канальцев, гломеруло-нефрит и протеинурию [39]. Хотя нефротоксичность не наблюдалась в клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов, включая NCT02740972 [8], и клинических исследованиях на японской популяции [21, 33], российский регулятор и Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств в США по-прежнему предупреждают в инструкции по применению препарата о потенциальном риске развития нефротоксичности и гломеруло-нефрита при приеме вилтоларсена [36]. Для контроля безопасности проводимой терапии рекомендуется измерять уровень цистатина С в сыворотке крови перед началом лечения препаратом вилтоларсен и в последующем контролировать его уровень ежеквартально. Если во время лечения обнаруживается стойкое повышение уровня цистатина С, рекомендована консультация нефролога.

Цистатин С более информативен для контроля здоровья почек, чем креатинин, в популяции пациентов с ПМД Дюшенна, поскольку при снижении мышечной массы креатинин теряет свою объективность для оценки состояния почек [2]. Цистатин С характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет верифицировать почечную дисфункцию на субклиническом уровне развития, опережая структурные изменения и тем самым позволяя своевременно корректировать лечение, например инициировать нефропротективную терапию [4, 6, 17, 30, 31, 38, 41].

Бесплатный лабораторный мониторинг у всех пациентов, получающих вилтоларсен ($n = 91$), включает ежеквартальное определение уровня цистатина С — высокочувствительного биомаркера клубочковой фильтрации, независимого от мышечной массы, и 1 раз в 6 мес — контроль уровня витамина D (25-ОН) для профилактики и коррекции вторичного остеопороза на фоне длительной терапии ГКС.

Результаты анкетирования

Для оценки безопасности, переносимости и эффективности терапии вилтоларсеном были проанализированы подробные заключения лечащих врачей и мнения родителей/законных представителей пациентов по поводу проводимой терапии. Оценивались наличие НЯ в процессе получения терапии вилтоларсеном, уровень цистатина С как маркера безопасности терапии и впечатления врачей и родителей/законных представителей пациентов. Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике функциональных двигательных тестов. Всего в опросе приняли участие 12 врачей, предоставив анонимизированные данные по 20 пациентам.

Переносимость вилтоларсена и удовлетворенность терапией оценивались на основании ответов родителей, врачей и регистрации НЯ лечащими врачами. У 19 (95 %) детей за весь период терапии не были зарегистрированы НЯ, связанные с применением препарата вилтоларсен. У 1 (5 %) пациента отмечались НЯ легкой степени: частые головные боли, частые инфекции верхних дыхательных путей и неприятные ощущения в венах после инфузий. Следует отметить, что эти явления не требовали коррекции дозы препарата, отмены или переносов инфузий.

По наблюдениям лечащих врачей, у большинства пациентов на фоне терапии вилтоларсеном отмечалась стабилизация состояния или положительная динамика: сохранение ранее достигнутых двигательных навыков, отсутствие значимого регресса, увеличение дистанции при проведении теста 6-минутной ходьбы (the 6-minute walk test, 6MWT), улучшение качества выполнения функциональных проб. Лишь у 1 пациента наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне терапии.

Все родители пациентов высоко оценили проводимую терапию, отметили ее эффективность и необходимость продолжения, подчеркнули хорошую переносимость препарата и выразили однозначное желание продолжать лечение в долгосрочной перспективе.

Безопасность проводимой терапии вилтоларсеном

На рис. 2 представлена динамика уровня цистатина С у пациентов, получающих вилтоларсен. Все дети и молодой взрослый, получающие вилтоларсен, имеют возможность бесплатно ежеквартально определять уровень цистатина С, однако не все реципиенты используют эту возможность. В связи с этим анализ безопасности проводимой терапии был осуществлен по результатам динамического наблюдения показателя у 70 пациентов. На протяжении 36 мес терапии значения уровня цистатина С оставались стабильными, в пределах референсного диапазона (0,62–1,11 мг/л). Повышение уровня цистатина С (максимально до 1,25 мг/л) отмечалось только у 2 пациентов. Изначально у 1 пациента в начале терапии был высокий уровень цистатина С, равный 1,25 мг/л, который в процессе терапии снизился до референсных значений. У другого пациента наблюдалось повышение уровня цистатина С спустя 2,5 года терапии вилтоларсеном до 1,14 мг/л.

Повышение уровня цистатина С может быть связано с приемом ГКС на момент терапии вилтоларсеном. В проспективном обсервационном когортном исследовании изучали диагностические возможности цистатина С у пациентов с острым повреждением почек на фоне терапии ГКС, находящихся в критическом состоянии. Оценивали разницу в уровнях цистатина С в группах с гормональной терапией ($n = 240$) и без нее

($n = 960$). Концентрации цистатина С у больных, получавших ГКС, оказались выше по сравнению с пациентами без гормональной терапии (0,940 и 0,810 мг/л соответственно, $p < 0,001$), но при этом ГКС не влияли на диагностическую ценность цистатина С для острого повреждения почек. Авторы не обнаружили дозозависимого эффекта приема ГКС на уровень цистатина С [22]. Причина повышения этого показателя на фоне терапии ГКС — увеличение пролиферации клеток. Поскольку цистатин С — продукт метаболизма всех эукариотических клеток, любая клеточная пролиферация будет способствовать повышению уровня цистатина С в крови. Так, к другим причинам повышения этого показателя, кроме инициации терапии ГКС, можно отнести ожирение, воспалительный процесс, прием больших доз витамина С, прием иммуномодуляторов [1, 13].

Таким образом, данные, собранные на протяжении 3 лет, подтверждают отсутствие нефротоксического эффекта вилтоларсена и обосновывают его применение как безопасного препарата в педиатрической практике.

Эффективность проводимой терапии вилтоларсеном

В исследовании проводилась оценка двигательной функции пациентов с помощью стандартного набора функциональных тестов: 6MWT, времени бега/ходьбы на 10 м, времени вставания из положения лежа, времени подъема и спуска на 4 ступени, а также суммарного балла по системе амбулаторной оценки функциональной активности «Северная звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA). Следует отметить, что, поскольку не все пациенты на момент инициации терапии вилтоларсеном сохранили амбулаторный статус и могли выполнить функциональные тесты, для анализа было доступно 15 анкет.

Анализу динамики результатов 6MWT были доступны 15 пациентов. К 4-му измерению медиана дистанции по 6MWT увеличилась на 56 м в сравнении с первичным измерением. К 5-му измерению оценка по 6MWT имелась только у 1 пациента (значение дистанции по тесту — 391 м), поэтому сравнение с предыдущими измерениями не проводилось.

На рис. 3 представлен график, отражающий динамику результатов по 6MWT у пациентов на фоне терапии препаратом вилтоларсен. На данном графике можно выделить 3 пациентов, у которых замечен стабильный прирост дистанции по 6MWT. У 6-го пациента было выявлено увеличение пройденного расстояния на 64 м, у 13-го — на 76,5 м, у 3-го — на 327 м по сравнению с первоначальным измерением.

Таким образом, мы можем наблюдать стабилизацию, а у некоторых детей — даже прирост дистанции по 6MWT, в среднем на 56 м за весь период наблюдения, и стабильный прирост дистанции у 3 пациентов

на более чем 60 м, при этом у 1 пациента наблюдался прирост дистанции на 327 м по сравнению с первичным измерением, что говорит об эффективности терапии вилтоларсеном.

Тест бега/ходьбы на расстояние 10 м в последних исследованиях становится одним из ведущих в определении эффективности проводимой патогенетической терапии, поскольку определяет больше скоростные параметры, нежели выносливость [25]. На рис. 4 представлен график, отражающий время выполнения теста бега/ходьбы на 10 м в динамике у пациентов с ПМД Дюшенна ($n = 12$).

На данном графике можно выделить 2-го пациента, у которого было выявлено уменьшение времени прохождения дистанции 10 м на 1,3 с по сравнению с первоначальным измерением. У 2 пациентов — 4-го и 6-го — наблюдалась стабилизация состояния, а у 5-го пациента — увеличение времени прохождения теста на 1,5 с по сравнению с первичным измерением. Если обобщить результаты проведенных тестов и субъективное мнение лечащих врачей, получается, что на фоне проводимой патогенетической терапии вилтоларсеном отмечается стабилизация состояния пациента, а отрицательная динамика если и существует, то не очень значительная.

Еще одним методом оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с ПМД Дюшенна является время вставания с пола из положения лежа на спине. На рис. 5 представлен график, отражающий этот тест ($n = 9$). На нем можно выделить 2 пациентов, у которых отчетливо видно уменьшение времени выполнения теста. У 9-го пациента было выявлено уменьшение времени вставания с 4 до 2,35 с, а у 5-го — на 0,5 с по сравнению с первичным измерением. У остальных пациентов наблюдалась стабилизация состояния, а у 3 пациентов — увеличение времени прохождения теста: у 6-го пациента — на 1,3 с, у 7-го — на 1,5 с, у 1-го — на 0,5 с по сравнению с первичным измерением. Стоит отметить, что возраст пациентов, у которых наблюдалось увеличение времени прохождения теста, на момент начала терапии вилтоларсеном был больше 6 лет: возраст 6-го пациента составлял 8 лет 10 мес, возраст 7-го — 7 лет 4 мес, возраст 1-го — 9 лет 5 мес. Несмотря на увеличение времени подъема с 0,5 до 1,5 с, с учетом более старшего возраста этих пациентов и более длительного анамнеза заболевания это может свидетельствовать о замедлении темпов прогрессирования мышечной слабости по сравнению с ожидаемым естественным течением ПМД Дюшенна у детей данной возрастной группы.

На рис. 6 и 7 представлены графики, отражающие динамику времени подъема и спуска на 4 стандартные ступени у пациентов с ПМД Дюшенна, вошедших в анализ данных. На этих графиках обращают на себя

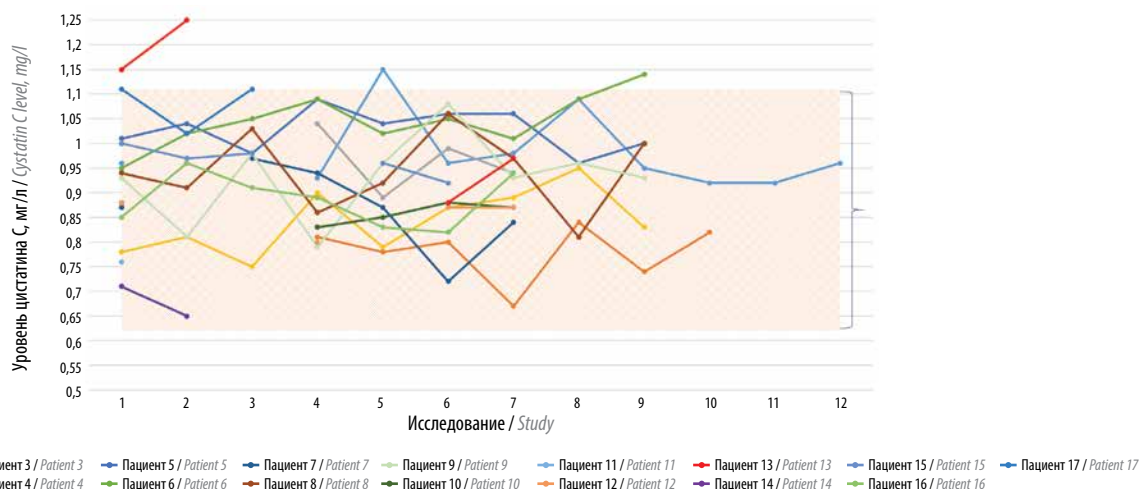


Рис. 2. Динамика уровня цистатина С у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна на фоне терапии вилтоларсеном ($n = 17$)

Fig. 2. Dynamics of cystatin C level in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy during viltolarsen therapy ($n = 17$)

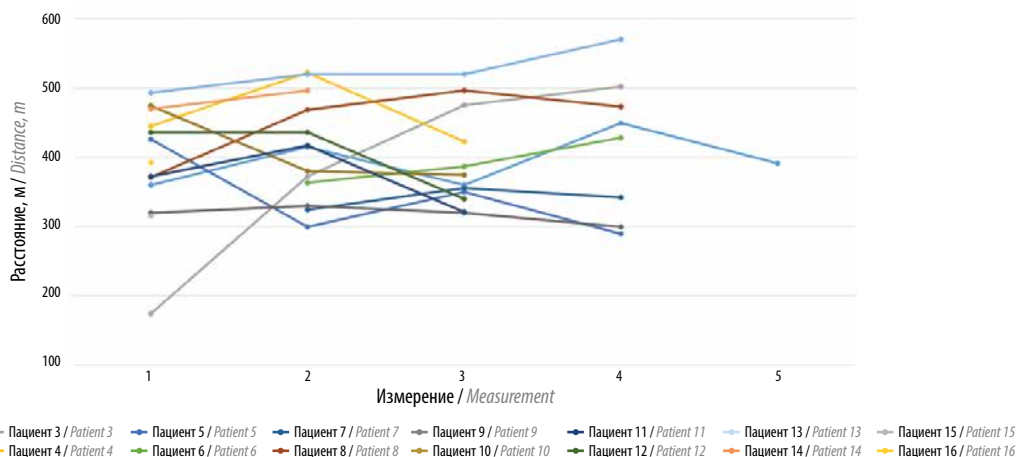


Рис. 3. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы у пациентов, получающих вилтоларсен

Fig. 3. Dynamics of the 6-minute walk test results in patients receiving viltolarsen

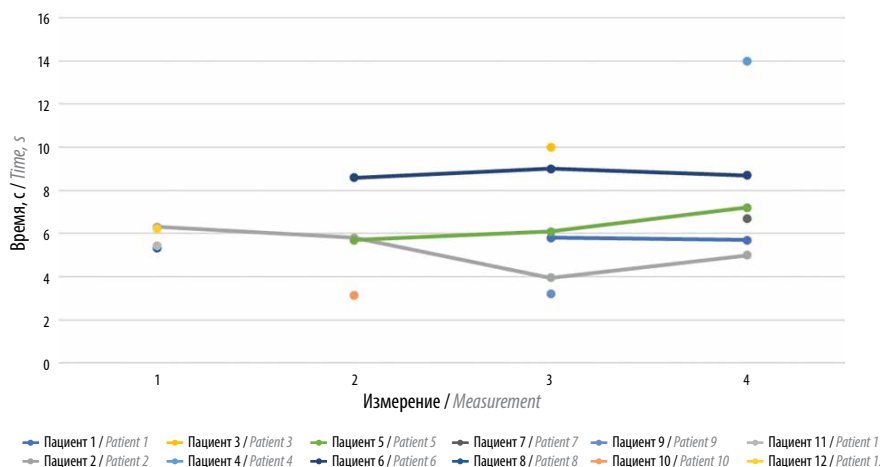


Рис. 4. Динамика времени выполнения теста бега/ходьбы на 10 м у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтоларсен

Fig. 4. Dynamics of the 10-m run/walk test time in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

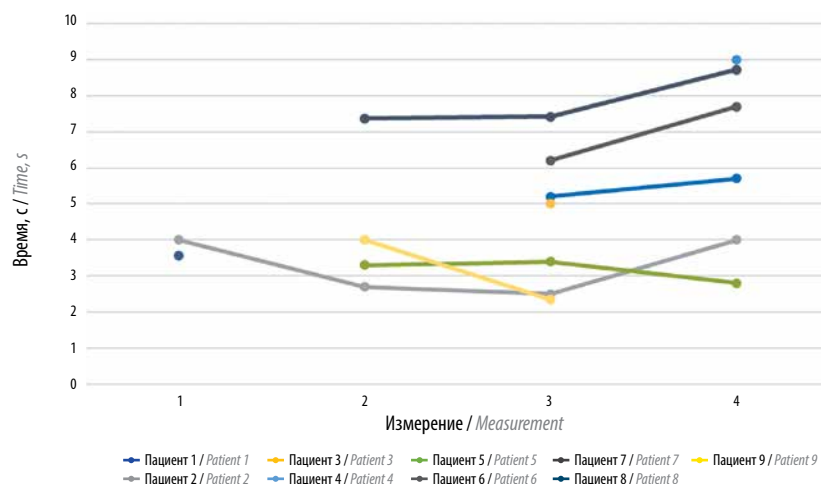


Рис. 5. Динамика времени подъема с пола из положения лежа на спине у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтоларсен

Fig. 5. Dynamics of time to rise from the floor from the supine position in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

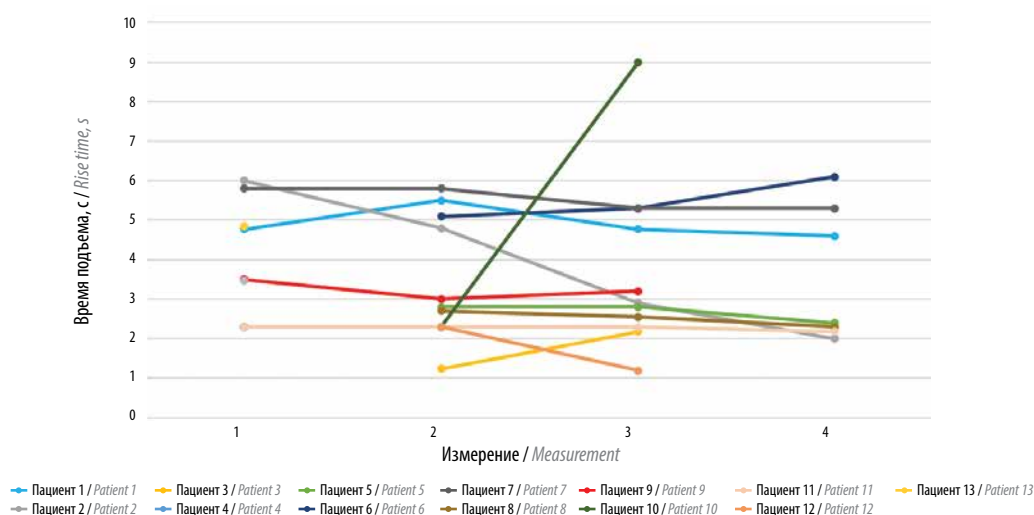


Рис. 6. Динамика результатов теста подъема на 4 стандартные ступени у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтоларсен

Fig. 6. Dynamics of the results of the 4-step ascent test in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

внимание 2 пациента, у которых время подъема и спуска сократилось на 4 с. У 10-го пациента наблюдалось увеличение времени подъема на 6,3 с, а спуска — на 7,5 с. Однако, поскольку у этого пациента было проведено всего лишь 2 измерения данного теста, делать выводы об отрицательной динамике и прогрессировании заболевания, по мнению авторов, преждевременно, необходим дальнейший мониторинг состояния ребенка. Это подтверждают и другие данные функциональных тестов этого пациента, по которым пройденная дистанция по 6MWT сократилась на 95,7 м, а оценка по NSAA уменьшилась на 7 баллов. Стоит также отметить, что возраст данного пациента на момент начала

терапии вилтоларсеном составлял 9 лет. У остальных пациентов наблюдается стабилизация состояния.

Еще один функциональный тест, по которому можно судить об эффективности проводимой патогенетической терапии, — NSAA. Это функциональная шкала, которая была разработана специально для амбулаторных пациентов с ПМД Дюшенна. Она состоит из 17 пунктов, которые позволяют оценить способность выполнять различные действия: от нахождения в положении стоя (пункт 1) до бега (пункт 17), включая те действия, способность выполнения которых у пациентов с ПМД Дюшенна, как известно, при отсутствии лечения постепенно ухудшается, такие как вста-

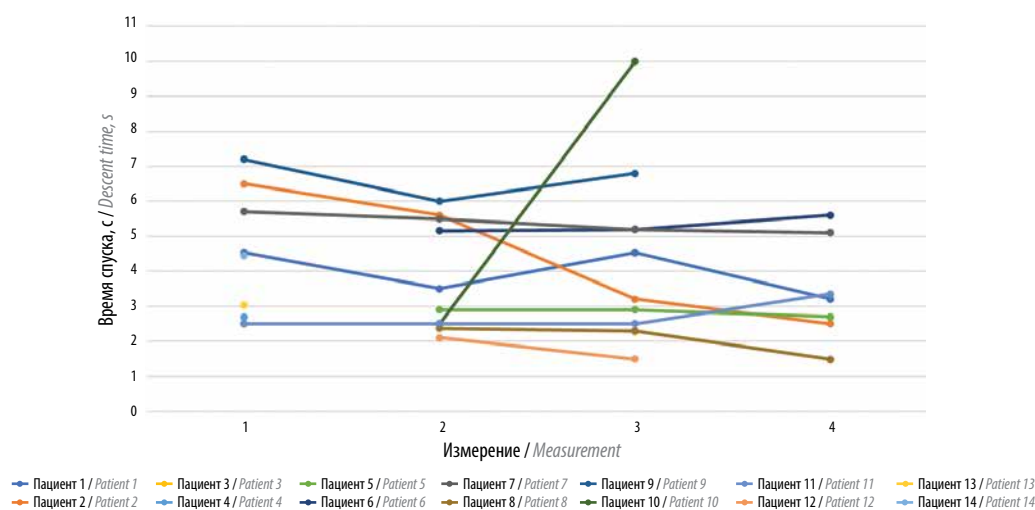


Рис. 7. Динамика результатов теста спуска на 4 стандартные ступени у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтолартсен

Fig. 7. Dynamics of the results of the 4-step descent test in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

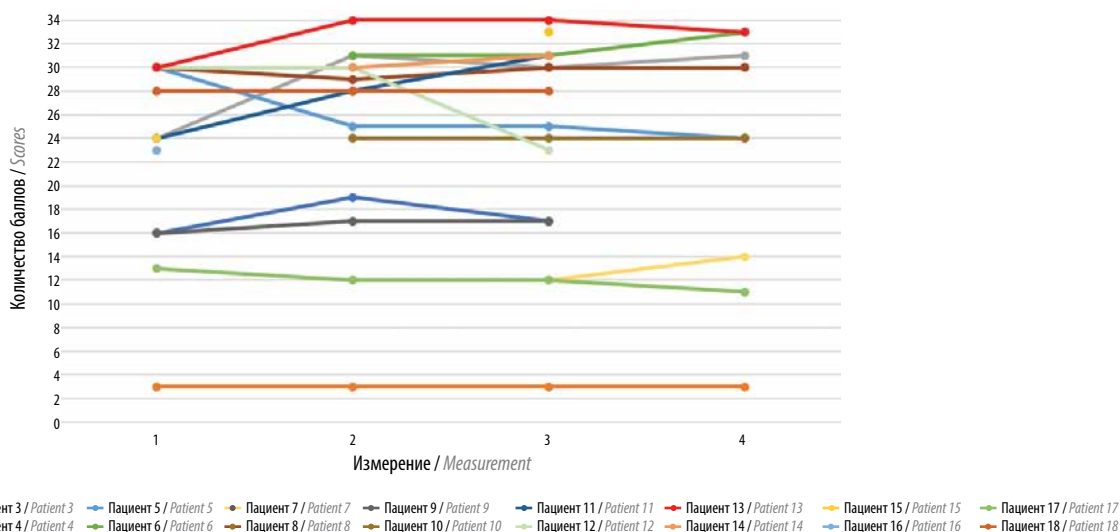


Рис. 8. Динамика показателей по шкале «Северная звезда» у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна, получающих вилтолартсен

Fig. 8. Dynamics of the North Star Ambulatory Assessment scores in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy receiving viltolarsen

вание с пола, переход из положения лежа в положение сидя и вставание из положения сидя [24].

На рис. 8 представлен график, отражающий динамику показателей по NSAA у пациентов с ПМД Дюшенна. На данном графике можно выделить 2 пациентов, у которых заметна положительная динамика: у 3-го и 11-го пациентов показатель повысился на 7 баллов (у каждого из них). У 2 пациентов отмечена отрицательная динамика: у 5-го пациента зафиксировано сни-

жение показателя на 6 баллов, у 12-го — на 7 баллов. У остальных пациентов наблюдается стабилизация состояния.

Закключение

Проведенный анализ эффективности показал гетерогенность ответа на патогенетическую терапию вилтолартсеном, при которой у большинства пациентов была достигнута стабилизация двигательной функции

или значительное замедление темпов прогрессирования, а у отдельных детей (преимущественно младшего возраста) зарегистрирован выраженный прирост по ключевым функциональным показателям.

Наиболее вероятные причины положительной динамики:

1. Более ранний возраст на момент инициации терапии вилтоларсеном (5–6 лет), когда в скелетных мышцах и сердце представлен минимальный фиброз и имеется высокая доля сохранившихся мышечных волокон, что позволяет восстановленному дистрофину эффективно защищать и поддерживать мионы.
2. Все клинические исследования патогенетической терапии ПМД Дюшенна проводились на фоне приема стандартных доз ГКС и другой сопутствующей

терапии согласно действующим клиническим рекомендациям и стандартам.

3. Влияние генов-модификаторов на гетерогенность клинических проявлений. Гены-модификаторы — это гены, которые способны изменять проявления генов, отвечающих за фенотип. Мы предполагаем, что выраженность и темп прогрессирования заболевания у каждого отдельного пациента также могут зависеть от наличия определенных полиморфизмов в генах-модификаторах, т. е. от индивидуальных особенностей организма.

Таким образом, наиболее впечатляющие результаты наблюдаются именно у детей, у которых терапия вилтоларсеном была начата в возрасте до 6 лет на фоне ранее назначенных и регулярно принимаемых ГКС и при сохраненной двигательной функции.

REFERENCES

1. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Эмануэль В.Л. Цистатин С в современной медицине. *Нефрология* 2012;16(1):22–39. Kayukov I.G., Smirnov A.V., Emanuel V.L. Cystatin C in modern medicine. *Nefrologiya = Nephrology* 2012;16(1):22–39. (In Russ.).
2. Катышева О.В., Морозов С.Л. Оценка функции почек на фоне терапии мышечной дистрофии Дюшенна антисмысловыми олигонуклеотидами. *Педиатрия* 2025;13(1):138–47. DOI: 10.34883/pi.2025.13.1.013
Katysheva O.V., Morozov S.L. Assessment of kidney function in the context of Duchenne muscular dystrophy therapy with antisense oligonucleotides. *Pediatrics = Pediatry* 2025;13(1):138–47. (In Russ.). DOI: 10.34883/pi.2025.13.1.013
3. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна». 2023. *Clinical guidelines “Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy”*. 2023. (In Russ.).
4. Магомедалиев М.О., Корабельников Д.И., Хорошилов С.Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора развития острого повреждения почек при COVID-19. *Общая реаниматология* 2023;19(2):14–22. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2243
Magomedaliyev M.O., Korabelnikov D.I., Khoroshilov S.E. The predictive value of cystatin C for AKI in patients with COVID-19. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2023; 19(2):14–22. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-2-2243
5. Allen D.G., Whitehead N.P., Froehner S.C. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca^{2+} , reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol Rev* 2016;96(1):253–305. DOI: 10.1152/physrev.00007.2015
6. Bagheri S., Esmaeeli M., Ravanshad Y. et al. Cystatin C as a biomarker of acute kidney injury in a group of critically ill children in a pediatric intensive care unit. *J Renal Inj Prev* 2018;7(4):259–63. DOI: 10.15171/jrip.2018.58
7. Bez Batti Angulski A., Hosny N., Cohen H. et al. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Front Physiol* 2023;14:1183101. DOI: 10.3389/fphys.2023.1183101
8. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
9. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A. et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(3):439–47. DOI: 10.3233/jnd-221656
10. Duan D., Goemans N., Taked Sh. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
11. Dubinin M.V., Belosludtsev K.N. Ion channels of the sarcolemma and intracellular organelles in Duchenne muscular dystrophy: a role in the dysregulation of ion homeostasis and a possible target for therapy. *Int J Mol Sci* 2023;24(3):2229. DOI: 10.3390/ijms24032229
12. Dumont N.A., Wang Y.X., von Maltzahn J. et al. Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division. *Nat Med* 2015;21(12):1455–63. DOI: 10.1038/nm.3990
13. Engelhardt J.A. Comparative renal toxicopathology of antisense oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther* 2016;26(4):199–209. DOI: 10.1089/nat.2015.0598
14. Gadgil A., Raczynska K.D. U7 snRNA: a tool for gene therapy. *J Gene Med* 2021;23(4):e3321. DOI: 10.1002/jgm.3321
15. Gao Q.Q., McNally E.M. The dystrophin complex: structure, function, and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015;5(3):1223–39. DOI: 10.1002/cphy.c140048
16. Geary R.S., Watanabe T.A., Truong L. et al. Pharmacokinetic properties of 2'-O-(2-methoxyethyl)-modified oligonucleotide analogs in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;296(3):890–7.
17. Gharaibeh K.A., Hamadah A.M., El-Zoghby Z.M. et al. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury. *Kidney Int Rep* 2018;3(2):337–42. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.10.012
18. Harper A.D., Topaloglu H., Mercuri E. et al. Safety and efficacy of viltolarsen in ambulatory and nonambulatory males with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Rep* 2024;14(1):23488. DOI: 10.1038/s41598-024-70783-y
19. Henry S.P., Kim T.-W., Kramer-Stickland K. et al. Toxicologic properties of 2-O-methoxyethyl chimeric antisense inhibitors in animals and man. *Antisense drug technology*. CRC Press, 2007. Pp. 345–382.
20. Kim J.H., Kwak H.-B., Thompson L.T., Lawler J. Contribution of oxidative stress to pathology in diaphragm and limb muscles

- with Duchenne muscular dystrophy. *J Muscle Res Cell Motil* 2013; 34(1):1–13. DOI: 10.1007/s10974-012-9330-9
21. Komaki H., Takeshima Y., Matsumura T. et al. Viltolarsen in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients: a phase 1/2 study. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7(12):2393–408. DOI: 10.1002/acn3.51235.
 22. Liang S., Shi M., Bai Y. et al. The effect of glucocorticoids on serum cystatin C in identifying acute kidney injury: a propensity-matched cohort study. *BMC Nephrol* 2020;21(1):519. DOI: 10.1186/s12882-020-02165-1
 23. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24(6):482–91. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.008
 24. Mazzone E.S., Messina S., Vasco G. et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord* 2009;19(7):458–61. DOI: 10.1016/j.nmd.2009.06.368
 25. McDonald C., Gordish-Dressman H., Signorovitch J. et al. A prognostic score for time to loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. Presented at the 27th International Hybrid Annual Congress of the World Muscle Society, October 11–15, 2022, Halifax, Nova Scotia, Canada. Poster P68.
 26. Mercuri E., Bönnemann C.G., Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2019;394(10213):2025–38. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)32910-1
 27. Migliorati J.M., Liu S., Liu A. et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of US Food and Drug Administration – approved antisense oligonucleotide drugs. *Drug Metab Dispos* 2022;50(6):888–97. DOI: 10.1124/dmd.121.000417
 28. Mokri B., Engel A.G. Duchenne dystrophy: electron microscopic findings pointing to a basic or early abnormality in the plasma membrane of the muscle fiber. *Neurology* 1998;51(1):1–1-a. DOI: 10.1212/wnl.25.12.1111
 29. Montagna C., Maiani E., Pieroni L. et al. Duchenne muscular dystrophy: integrating current clinical practice with future therapeutic and diagnostic horizons. *Int J Mol Sci* 2025;26(14):6742. DOI: 10.3390/ijms26146742
 30. Pei Y., Zhou G., Wang P. et al. Serum cystatin C, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, klotho and fibroblast growth factor-23 in the early prediction of acute kidney injury associated with sepsis in a Chinese emergency cohort study. *Eur J Med Res* 2022;27(1):39. DOI: 10.1186/s40001-022-00654-7
 31. Roos J.F., Doust J., Tett S.E. et al. Diagnostic accuracy of cystatin C compared to serum creatinine for the estimation of renal dysfunction in adults and children – a meta-analysis. *Clin Biochem* 2007;40(5–6):383–91. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.026
 32. Rosenberg A.S., Puig M., Nagaraju K. et al. Immune-mediated pathology in Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2015;7(299):299rv4. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa7322.
 33. Roshmi R.R., Yokota T. Pharmacological profile of viltolarsen for the treatment of duchenne muscular dystrophy: a Japanese experience. *Clin Pharmacol* 2021;13:235–42. DOI: 10.2147/cpaa.s288842
 34. Sander M., Chavoshan B., Harris S.A. et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97(25):13818–23.
 35. Sandri M., Coletto L., Grumati P. et al. Misregulation of autophagy and protein degradation systems in myopathies and muscular dystrophies. *J Cell Sci* 2013;126(23):5325–33. DOI: 10.1242/jcs.114041
 36. US Food and Drug Administration. Viltepso (viltolarsen) injection, for intravenous use. Prescribing information ed., 2019.
 37. Venugopal V., Pavlakis S. Duchenne muscular dystrophy. StatPearls Publishing, 2023.
 38. Wang N., Han F., Pan J. et al. Serum Cys C predicts acute kidney injury in patients with acute pancreatitis: a retrospective study. *Arab J Gastroenterol* 2023;24(4):238–44. DOI: 10.1016/j.ajg.2023.09.003
 39. Wu H., Wahane A., Alhamadani F. et al. Nephrotoxicity of marketed antisense oligonucleotide drugs. *Curr Opin Toxicol* 2022;32:100373. DOI: 10.1016/j.cotox.2022.100373
 40. Yokota T. CRISPR therapeutics for Duchenne muscular dystrophy. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1832. DOI: 10.3390/ijms23031832
 41. Yong Z., Pei X., Zhu B. et al. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. *Sci Rep* 2017;7(1):41012. DOI: 10.1038/srep41012

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>
 С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

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: 26.11.2025. **Принята к публикации:** 23.12.2025. **Опубликована онлайн:** 12.01.2026.
Article submitted: 26.11.2025. **Accepted for publication:** 23.12.2025. **Published online:** 12.01.2026.

Феномен дежа вю и мезиальная височная эпилепсия. Клиническая лекция

К.В. Фирсов, А.С. Котов

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

Контакты: Константин Владимирович Фирсов firsovkonst@yandex.ru

Феномен дежа вю (*déjà vu*), несмотря на свою распространенность в общей популяции, является ключевым симптомом у пациентов с мезиальной височной эпилепсией (МВЭ), где он встречается в 50–80 % случаев. В рамках данной лекции обсуждаются современные представления о нейробиологических и когнитивных механизмах дежа вю, рассматривая этот феномен как на модели патологии (МВЭ), так и в норме.

На основе анализа данных литературы показано, что центральным нейроанатомическим субстратом дежа вю является гиппокампальная система, в частности парагиппокампальная извилина. Прямые доказательства получены в исследованиях пациентов с МВЭ, где интракраниальная электроэнцефалография и электростимуляция однозначно связывают возникновение ауры дежа вю с патологической активностью в мезиальных отделах височной доли. Когнитивные модели (гипотезы «двойной обработки», «нейронного замедления», «глобального сопоставления») интерпретируют дежа вю как результат временного «сбоя» в работе систем памяти, заключающегося в диссоциации между чувством знакомства (опосредованным периринальной корой) и механизмом детального контекстуального воспоминания (гиппокамп). Рассматривается вклад отдельных субрегионов гиппокампальной формации (зубчатая извилина, поля CA1–CA3, энторинальная кора) в процессы разделения и завершения паттернов, нарушения которых лежат в основе ложного узнавания.

Таким образом, феномен дежа вю служит уникальным «окном» в понимание механизмов работы памяти. Клиническая модель МВЭ демонстрирует его прямую связь с патологической активностью мезиальной височной доли, в то время как когнитивные модели объясняют его возникновение у здоровых людей как следствие преходящей дисфункции тех же гиппокампальных механизмов. Перспективными направлениями дальнейших исследований могут быть идентификация специфических электрофизиологических паттернов и уточнение роли нарушения тормозного контроля и механизма разделения паттернов в генезе этого феномена.

Ключевые слова: дежа вю, эпилепсия, мезиальная височная эпилепсия

Для цитирования: Фирсов К.В., Котов А.С. Феномен дежа вю и мезиальная височная эпилепсия. Клиническая лекция. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):45–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-45-49>

The phenomenon of déjà vu and mesial temporal lobe epilepsy. Clinical lecture

K. V. Firsov, A. S. Kotov

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

Contacts: Konstantin Vladimirovich Firsov firsovkonst@yandex.ru

The *déjà vu* phenomenon, despite its high prevalence in the general population, is a key symptom in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), where it occurs in 50–80 % of cases. This lecture summarizes current concepts of the neurobiological and cognitive mechanisms of *déjà vu*, examining it through both the model of pathology (MTLE) and its occurrence in healthy individuals.

Based on a review of the literature, the article demonstrates that the hippocampal system, particularly the parahippocampal gyrus, is the central neuroanatomical substrate of *déjà vu*. Direct evidence comes from studies of MTLE patients, where intracranial electroencephalography and electrical stimulation unequivocally link the onset of *déjà vu* aura to pathological activity in the mesial temporal lobe. Cognitive models (e.g., Dual Processing, Neural Delay/Mismatch,

Global Matching hypotheses) interpret déjà vu as a temporary “glitch” in memory systems, involving a dissociation between the feeling of familiarity (mediated by the perirhinal cortex) and the mechanism of detailed contextual recollection (hippocampus). The contribution of specific subregions of the hippocampal formation (dentate gyrus, CA1–CA3 fields, entorhinal cortex) to pattern separation and completion processes, whose impairment underlies false recognition, is examined.

Thus, the déjà vu phenomenon serves as a unique “window” into the mechanisms of memory function. The clinical model of MTLE demonstrates its direct link to pathological activity in the mesial temporal lobe, while cognitive models explain its occurrence in healthy people because of transient dysfunction of the same hippocampal mechanisms. Future research should focus on identifying specific electrophysiological patterns and clarifying the role of impaired inhibitory control and pattern separation mechanisms in the genesis of this phenomenon.

Keywords: déjà vu, epilepsy, mesial temporal lobe epilepsy

For citation: Firsov K.V., Kotov A.S. The phenomenon of déjà vu and mesial temporal lobe epilepsy. Clinical lecture. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):45–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-45-49>

Феномен дежа вю (фр. déjà vu — «уже виденное») представляет собой субъективное парадоксальное переживание узнавания новой, объективно незнакомой ситуации, когда у человека имеется ощущение того, что нынешняя ситуация кажется знакомой, наряду с осознанием того, что она должна быть новой.

Распространенность этого явления в популяции (по разным данным, от 60 до 80 % здоровых людей испытывали его хотя бы раз в жизни) свидетельствует о его связи с фундаментальными механизмами работы памяти. Например, по данным T. Adachi и соавт. (2006), дежа вю испытывали 76,2 % здоровых людей [1].

Наиболее часто данный феномен встречается у молодых лиц в возрасте от 15 до 25 лет, после чего его частота постепенно снижается. У здоровых людей эпизоды дежа вю, как правило, кратковременны (несколько секунд), случайны и не сопровождаются другими неврологическими симптомами. Они могут провоцироваться усталостью, стрессом или тревогой.

У пациентов с мезиальной височной эпилепсией (МВЭ) дежа вю является одним из наиболее частых видов фокальных приступов без нарушения сознания или аур (предвестников), которые могут перерасти в фокальный приступ с нарушением сознания. Около 50–80 % пациентов с МВЭ испытывают дежа вю или другие «психические» ауры (такие как jamais vu, страх, навязчивые воспоминания).

В отличие от феномена у здоровых людей, дежа вю при МВЭ:

- является симптомом болезни, а не обыденным явлением;
- является стереотипным (ощущения очень похожи от приступа к приступу), а не случайным и эпизодическим;
- часто сопровождается другими симптомами, такими как автономные ощущения (подъем «комка» в животе), вегетативные проявления (тахикардия,

покраснение кожи), нарушение сознания (может перерасти в фокальный приступ с нарушением сознания);

- имеет большую продолжительность (может длиться десятки секунд или минуты);
- возникает как часть эпилептического разряда в специфических областях мозга, чаще всего в парагиппокампальной извилине, миндалине или энторинальной коре.

Долгое время феномен дежа вю оставался предметом изучения преимущественно психологии и парапсихологии. Однако с развитием методов нейровизуализации и появлением данных о его специфической представленности при височной эпилепсии интерес к нейробиологическим основам феномена резко возрос [2, 4, 18].

Наиболее убедительные данные о нейроанатомическом субстрате дежа вю получены из исследований пациентов с фокальной височной эпилепсией. Аура дежа вю является одним из наиболее характерных императивных сенсорных феноменов, предшествующих эпилептическому приступу. Анализ интракраниальной стереотаксической электроэнцефалографии и данных послеоперационного гистологического исследования однозначно указывает на первичную вовлеченность в данный феномен мезиальной височной доли, в частности гиппокампа и парагиппокампальной извилины [3].

Классическое исследование J. Bancaud и соавт. (1994) продемонстрировало, что электрическая стимуляция коры парагиппокампальной извилины и амигдало-гиппокампальной области надежно провоцирует переживание дежа вю у пациентов с височной эпилепсией [2].

В работе D.H. Toffa и соавт. (2022) при электростимуляции коры головного мозга зонами вызванного дежа вю были мезиотемпоральные области (в основном

ипсилатеральные) и ипсилатеральная верхняя лобная извилина [19]. Это свидетельствует о том, что патологическая синхронная нейронная активность в данных структурах непосредственно порождает ощущение ложного узнавания. Важно отметить, что дежа вю при эпилепсии часто сопровождается другими психо-вегетативными симптомами (эпигастральный дискомфорт, тревога), что указывает на интегративную роль гиппокампальной формации в связывании мнемических процессов с эмоциональным и телесным состоянием [8].

Согласно мнению A.R. O' Connog и соавт. (2008), при эпилепсии вероятной причиной является беспорядочное возбуждение нейронов. Такое возбуждение мозга вызывает ошибочные «когнитивные ощущения» более высокого порядка. Скорее всего, дежа вю является не реакцией на знакомые элементы в перцептивных стимулах, а результатом когнитивного ощущения, вызванного ошибочной активацией нейронных цепей, таких как парагиппокампальная извилина, и продолжается до тех пор, пока эта активация сохраняется [17].

Таким образом, эпилептологическая модель предоставляет прямые доказательства того, что гиппокамп и прилегающие структуры являются критической зоной для генерации феномена дежа вю.

По мнению A.S. Brown (2003), объяснения дежа вю делятся на 4 категории: двойная обработка (2 когнитивных процесса на мгновение выходят из строя), неврологические (судороги, нарушение нейронной передачи), память (неявное узнавание нераспознанных стимулов) и внимание (восприятие без присмотра, за которым следует сопровождаемое восприятие) [4].

На основе клинических наблюдений были сформулированы когнитивные гипотезы, объясняющие дежа вю у здоровых людей как «сбой» в нормальной работе систем памяти. Эти гипотезы находят нейробиологическое подтверждение в данных о функциях гиппокампа.

Согласно классической гипотезе «двойной обработки» (dual processing theory), в норме процессы «знакомства» (familiarity) и «детального воспоминания» (recollection) работают согласованно [7]. Способность распознавать ранее испытанный стимул поддерживается 2 процессами: воспоминанием стимула в контексте другой информации, связанной с этим опытом, и ощущением знакомства с особенностями стимула. Дежа вю возникает, когда чувство знакомства активируется аномально сильно или не зависит от контекста, при этом механизм детального воспоминания, который должен проверить данное знакомство, не срабатывает или дает сбой. Возможен феномен осознания того, что ощущение узнавания неуместно [16].

Гиппокамп имеет решающее значение для запоминания, но не для знакомства. Парагиппокампальная

кора также способствует запоминанию, возможно, посредством представления и извлечения контекстуальной (особенно пространственной) информации, в то время как периринальная кора необходима для распознавания, основанного на знакомстве [6]. Таким образом, дежа вю может быть результатом временной диссоциации или асинхронной активности в этой сети, когда периринальная кора генерирует сигнал «знакомо», а гиппокамп «не успевает» его опровергнуть отсутствием конкретных следов памяти.

Гипотеза «нейронного замедления» (neural delay/mismatch) предполагает, что дежа вю возникает из-за минимальной задержки в обработке сенсорной информации между 2 полушариями или внутри мезиальной височной доли [12]. Если информация по одному пути (например, через таламус) поступает и обрабатывается быстрее, чем по другому (более медленному, кортикальному) пути, при поступлении «запаздывающего» сигнала мозг интерпретирует его как отдельное, но идентичное событие, что и рождает ощущение «уже виденного». Хотя прямых доказательств этой гипотезы немного, она коррелирует с представлениями о гиппокампе как компараторе новизны/знакомства, который детектирует несоответствия между ожиданием и реальностью [10].

Гипотеза «голографического воспоминания и глобального сопоставления» рассматривает гиппокамп как систему, осуществляющую быстрый поиск по «голографическим» следам памяти на основе частичного совпадения признаков [13]. В норме этот процесс позволяет нам гибко использовать прошлый опыт. Дежа вю, согласно данной гипотезе, возникает при случайном, но достаточно полном совпадении паттернов нейронной активности между текущим восприятием и каким-либо слабым неосознаваемым следом памяти. Гиппокамп ошибочно интерпретирует это совпадение как точное соответствие, запуская переживание ложного узнавания. Дежа вю возникает, когда конфигурация элементов в сцене совпадает с конфигурацией, которую видели ранее, но предыдущая сцена не приходит на ум [5].

Современные исследования позволяют дифференцировать вклад отдельных субрегионов гиппокампальной формации:

- собственно гиппокамп (поля CA1–CA3) рассматривается как ключевой узел для эпизодической памяти и пространственной навигации. Его функция по «воспроизведению» паттернов активности может лежать в основе ошибки, когда текущий сенсорный вход ошибочно активирует паттерн, схожий с неким прошлым опытом. Успешное запоминание и припоминание зависят от баланса между 2 взаимодополняющими процессами: разделением паттернов (для минимизации помех)

и завершением формирования паттернов (для восстановления памяти при наличии частичных или искаженных входных сигналов). Считается, что предполагаемая схема аттрактора в области СА3 гиппокампа является окончательным посредником между этими 2 процессами [14];

- зубчатая извилина играет критическую роль в разделении паттернов (pattern separation) — процессе, который позволяет различать очень похожие воспоминания. Ослабление этой функции (например, при стрессе или усталости) может привести к ошибкам в различении, когда 2 схожих, но разных события воспринимаются как одно и то же, что может быть основой для дежа вю [20];
- энторинальная и периринальная кора выступают в качестве основного интерфейса между гиппокампом и неокортексом. Энторинальная кора кодирует пространственный и временной контекст, а периринальная кора обрабатывает информацию об объектах и их знакомстве [9]. Нарушение в работе этого интерфейса является центральным звеном в гипотезе «двойной обработки».

В отличие от клинических моделей, изучение спонтанного дежа вю у здоровых людей затруднено непредсказуемостью феномена. Однако разработаны методы его провокации в лабораторных условиях, например с помощью гипноза или методик скрытого предъявления стимулов [15]. Исследования с использованием магнитно-резонансной томографии в таких парадигмах показывают, что при переживании дежа вю активируются те же области мезиальной височной доли (парагиппокампальная извилина, гиппокамп), что и у пациентов с эпилепсией, хотя и без патологической

гиперсинхронизации [11]. Это подтверждает универсальность гиппокампальных механизмов, лежащих в основе феномена.

Проведенный анализ позволяет сделать следующие выводы:

1. Гиппокампальная система является центральным нейроанатомическим субстратом феномена дежа вю.
2. Клиническая модель височной эпилепсии предоставляет прямые доказательства причинно-следственной связи между патологической активностью в мезиальной височной доле и возникновением аур дежа вю.
3. Когнитивные модели интерпретируют дежа вю как результат нарушения нормальных процессов распознавания новизны, знакомства и контекстуального воспоминания, функции которых тесно связаны с гиппокампом и прилегающими корковыми областями.

Однако остаются нерешенными ключевые вопросы: как именно паттерн нейронной активности в субрегионах гиппокампа (CA1, CA3, зубчатая извилина) отличается во время эпизода дежа вю от активности при истинном воспоминании и каков вклад нарушения тормозных процессов (например, со стороны интернейронов) в возникновение этой патологической активности?

Перспективными являются выявление специфических электрофизиологических и нейродинамических паттернов в гиппокампальной формации, ассоциированных с генерацией аур дежа вю, и установление роли дисфункции механизма разделения паттернов в их возникновении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adachi T., Adachi N., Takekawa Y. et al. Déjà vu experiences in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2006;47(5):389–93. DOI: 10.1016/j.comppsy.2005.12.003
2. Bancaud J., Brunet-Bourgin F., Chauvel P., Halgren E. Anatomical origin of déjà vu and vivid “memories” in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994;117(Pt 1):71–90. DOI: 10.1093/brain/117.1.71
3. Bartolomei F., Barbeau E.J., Nguyen T. et al. Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clin Neurophysiol* 2012;123(3):489–95. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.08.012
4. Brown A.S. A review of the déjà vu experience. *Psychol Bull* 2003;129(3):394–413. DOI: 10.1037/0033-2909.129.3.394
5. Cleary A.M., Brown A.S., Sawyer B.D. et al. Familiarity from the configuration of objects in 3-dimensional space and its relation to déjà vu: a virtual reality investigation. *Conscious Cogn* 2012;21(2):969–75. DOI: 10.1016/j.concog.2011.12.010
6. Eichenbaum H., Yonelinas A.P., Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:123–52. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328
7. Evans L.H., Wilding E.L. On the sensitivity of event-related fields to recollection and familiarity. *Brain Cogn* 2018;126:33–9. DOI: 10.1016/j.bandc.2018.07.007
8. Gloor P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. Facts and hypotheses. *Brain* 1990;113(Pt 6):1673–94. DOI: 10.1093/brain/113.6.1673
9. Knierim J.J., Neunuebel J.P., Deshmukh S.S. Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local-global reference frames. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013;369(1635):20130369. DOI: 10.1098/rstb.2013.0369
10. Kumaran D., Maguire E.A. Which computational mechanisms operate in the hippocampus during novelty detection? *Hippocampus* 2007;17(9):735–48. DOI: 10.1002/hipo.20326
11. Martin C.B., Mirsattari S.M., Pruessner J.C. et al. Déjà vu in unilateral temporal-lobe epilepsy is associated with selective familiarity impairments on experimental tasks of recognition memory. *Neuropsychologia* 2012;50(13):2981–91. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.030
12. Mason C., Geffen G. Temporal integration of events within and between the cerebral hemispheres. *Cortex* 1996;32(1):97–108. DOI: 10.1016/s0010-9452(96)80019-0
13. Meurs E.J., Hes R. Déjà vu and holographic images. *Am J Psychiatry* 1993;150(4):679–80. DOI: 10.1176/ajp.150.4.aj1504679

14. Neunuebel J.P., Knierim J.J. CA3 retrieves coherent representations from degraded input: direct evidence for CA3 pattern completion and dentate gyrus pattern separation. *Neuron* 2014;81(2):416–27. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.11.017
15. O'Connor A.R., Barnier A.J., Cox R.E. Déjà vu in the laboratory: a behavioral and experiential comparison of posthypnotic amnesia and posthypnotic familiarity. *Int J Clin Exp Hypn* 2008;56(4):425–50. DOI: 10.1080/00207140802255450
16. O'Connor A.R., Moulin C.J. Recognition without identification, erroneous familiarity, and déjà vu. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12(3):165–73. DOI: 10.1007/s11920-010-0119-5
17. O'Connor A.R., Moulin C.J. The persistence of erroneous familiarity in an epileptic male: challenging perceptual theories of déjà vu activation. *Brain Cogn* 2008;68(2):144–7. DOI: 10.1016/j.bandc.2008.03.007
18. Spatt J. Déjà vu: possible parahippocampal mechanisms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):6–10. DOI: 10.1176/jnp.14.1.6
19. Toffa D.H., Bou Assi E., Pépin C. et al. Déjà-vu evoked by electrical stimulation of the insula. *Epileptic Disord* 2022;24(3):561–6. DOI: 10.1684/epd.2022.1433
20. Yassa M.A., Stark C.E. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci* 2011;34(10):515–25. DOI: 10.1016/j.tins.2011.06.006

ORCID авторов / ORCID of authors

К.В. Фирсов / K.V. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-3291-7994>

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.

Статья поступила: 06.10.2025. **Принята к публикации:** 15.11.2025. **Опубликована онлайн:** 12.01.2026.

Article submitted: 06.10.2025. **Accepted for publication:** 15.11.2025. **Published online:** 12.01.2026.

Синдром насильственной нормализации (феномен Ландольта) как необычный побочный эффект противоэпилептической терапии Обзор литературы с описанием клинических случаев

О.А. Пылаева^{1, 2}, К.Ю. Мухин^{1, 2}, А.Н. Уляков^{1, 3}, А.А. Маркин⁴

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;

³Российская детская клиническая больница— филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru

В целом психические нарушения в 2–3 раза чаще встречаются при эпилепсии, чем в общей популяции лиц без эпилепсии, и могут быть обусловлены совокупностью факторов, включая побочные эффекты противоэпилептических препаратов. Однако лишь в редких случаях появление психических расстройств при эпилепсии связано с выраженным улучшением в течении эпилепсии и наступлением ремиссии приступов в связи с высокой эффективностью противоэпилептической терапии или хирургического лечения эпилепсии. Статья посвящена синдрому насильственной нормализации (феномен Ландольта), который можно рассматривать как необычный побочный эффект противоэпилептической терапии. Приведены определение, история изучения, предполагаемый патогенез, клиническая и электроэнцефалографическая картина, диагностические критерии синдрома Ландольта и тактика ведения пациентов при возникновении данного состояния. Представлены подробный обзор современной литературы и описание клинических случаев наблюдаемых нами пациентов.

Спустя более чем 1000 лет после первого описания данный феномен остается загадкой для клиницистов. Информирование врачей о возможности развития синдрома Ландольта имеет важное практическое значение, так как синдром, вероятно, встречается чаще, чем распознается, и часто недооценивается и не диагностируется своевременно. Однако знание о возможности данного осложнения медикаментозной терапии эпилепсии позволяет своевременно отменить причинный препарат, что прерывает прогрессирование психических нарушений и способствует стабилизации психического состояния.

Ключевые слова: эпилепсия, противоэпилептический препарат, переносимость противоэпилептической терапии, побочный эффект противоэпилептического препарата, депрессия, психоз, синдром насильственной нормализации Ландольта

Для цитирования: Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Уляков А.Н., Маркин А.А. Синдром насильственной нормализации (феномен Ландольта) как необычный побочный эффект противоэпилептической терапии. Обзор литературы с описанием клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):50–76.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-50-76>

Forced normalization syndrome (Landolt phenomenon) as an unusual side effect of antiepileptic therapy. Literature review and clinical cases

O.A. Pylaeva^{1,2}, K.Yu. Mukhin^{1,2}, A.N. Ulyakov^{1,3}, A.A. Markin⁴

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

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

³Russian Children's Clinical Hospital — branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia

Contacts: Olga Anatolyevna Pylaeva olgapylaeva@yandex.ru

In general, mental disorders are 2–3 times more common in epilepsy than in the general population without epilepsy and can be caused by a combination of factors, including the side effects of antiepileptic drugs. However, only in rare cases is the development of mental disorders in epilepsy associated with significant improvement in the course of epilepsy and the onset of seizure remission due to the high efficacy of antiepileptic therapy or epilepsy surgery. This article discusses forced normalization syndrome (Landolt phenomenon), which can be considered an unusual side effect of antiepileptic therapy. It provides a definition, history of study, proposed pathogenesis, clinical and electroencephalographic presentation, diagnostic criteria for Landolt syndrome, and patient management strategies for this condition. A detailed review of the current literature and descriptions of clinical cases of patients observed by us are presented.

More than 1,000 years after its first description, this phenomenon remains a mystery to clinicians. Informing physicians about the possibility of Landolt syndrome is of practical importance, as the syndrome is likely more common than recognized and is often underdiagnosed. However, awareness of the possibility of this complication of drug therapy for epilepsy allows for timely discontinuation of the offending medication, which interrupts the progression of mental disorders and promotes mental stabilization.

Keywords: epilepsy, antiepileptic drug, tolerability of antiepileptic therapy, side effect of antiepileptic drug, depression, psychosis, Landolt forced normalization syndrome

For citation: Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Ulyakov A.N., Markin A.A. Forced normalization syndrome (Landolt phenomenon) as an unusual side effect of antiepileptic therapy. Literature review and clinical cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):50–76. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-50-76>

Введение

Проблема переносимости противосудорожной терапии будет актуальна всегда, несмотря на большое количество доступных антиэпилептических препаратов (АЭП). Это связано с тем, что пациенты с эпилепсией вынуждены принимать АЭП ежедневно и в течение многих лет; в то же время все эффективные лекарственные средства не лишены и побочных эффектов (ПЭ). По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), лечение не должно переноситься тяжелее, чем само заболевание (т. е. эпилептические приступы), однако такие ситуации при эпилепсии встречаются нередко. И примерами серьезных осложнений лечения эпилепсии, которые могут снижать качество жизни пациента и семьи в большей степени, чем эпилептические приступы, являются тяжелые психические нарушения, включая депрессию и психоз, связанные с применением АЭП.

В целом психические нарушения в 2–3 раза чаще встречаются при эпилепсии, чем в общей популяции

лиц без эпилепсии (С.В. Josephson, N. Jette, 2017), и могут быть обусловлены комплексом причин, включая причину, лежащую в основе эпилепсии (например, структурные поражения мозга, патогенные генетические варианты), тяжелые и длительные эпилептические приступы, выраженную эпилептиформную активность (особенно в рамках эпилептических энцефалопатий) и ПЭ АЭП (D.M. Jiff и соавт., 2013). У одного пациента возможно сочетание нескольких причин, и не всегда можно выделить основную. ПЭ — это любое событие, признак, симптом или заболевание, не связанное с терапевтическим эффектом препарата и возникающее на фоне его приема; чаще ПЭ нежелательные и лишь в редких случаях могут быть желательными.

Среди психических нарушений при эпилепсии чаще встречаются депрессия, тревожное расстройство и психоз (J.J. Lin и соавт., 2012), а также агрессивное поведение, личностные нарушения и суицидальные явления (табл. 1). Психические расстройства выявлялись у 30 % больных с впервые диагностированной

эпилепсией и у 50 % — с резистентной эпилепсией (J.J. Lin и соавт., 2012). Риск психических расстройств (включая депрессию и психоз) выше при фокальных структурных — височных (60 % риск) и вневисочных (54 %) эпилепсиях, чем при генерализованных (37 %) (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017). Риск аффективных расстройств при эпилепсии повышается в 3–10 раз; депрессия встречается с частотой 23,1 % и выше; маниакальные явления — 12–22 %; тревожное расстройство — 22,8 % (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017). По данным других авторов, распространенность депрессии и тревоги у пациентов с эпилепсией варьирует от 20 до 55 % (Т. Alsaadi и соавт., 2015); более высока при фокальной (особенно височной), чем при генерализованной эпилепсии и наиболее высока (до 50 % и выше) при структурной височной эпилепсии. Общая распространенность психозов при эпилепсии оценивается в 5,6 % (В. de Toffol и соавт., 2020). Интериктальные психозы встречаются при эпилепсии с частотой 5,2 %, при височной эпилепсии их частота достигает 7 %; постиктальный психоз встречается в 2 % случаев (С. В. Josephson, N. Jetté, 2017; Н.С. Lee и соавт., 2023). Личностные нарушения были выявлены у 4–38 % пациентов при эпилепсии в целом; суицидальные явления (суицидальные попытки и завершённый суицид) встречались в 5,0–14,3 % случаев (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017; Н.С. Lee и соавт., 2023). Агрессивное поведение как ПЭ АЭП встречается с частотой, достигающей 16 % (и особенно часто в связи с приемом таких АЭП, как левитирацетам, топирамат и зонисамид), по мнению С.С. Hansen и соавт. (2018).

В детской популяции распространенность психических нарушений при эпилепсии высока. По данным популяционного исследования Children with Epilepsy in Sussex Schools (CESS), проведенного в Великобритании, у 80 % детей с эпилепсией были выявлены поведенческие и/или когнитивные расстройства, у 40 % — интеллектуальные нарушения, у 33 % — синдром дефицита внимания с гиперактивностью, у 21 % — аутистическое расстройство (С. Reilly и соавт., 2014).

Предполагается существование двусторонних связей между расстройствами настроения, психотическими нарушениями и эпилепсией: как психические нарушения чаще встречаются при эпилепсии, так и эпилепсия чаще встречается при психических заболеваниях (С.В. Josephson, N. Jetté, 2017; Н.С. Lee и соавт., 2023).

В отношении генетической этиологии эпилепсии авторы из Китая (Z. Qiu и соавт., 2025) обобщили генетические и хромосомные нарушения, которые могут объяснять развитие психоза при эпилепсии.

Возможные генетические причины психоза при эпилепсии (Z. Qiu и соавт., 2025):

1. Мутации в генах:
 - *ADK*¹ делеция;
 - *CNTN6* делеция;
 - *CNTNAP2* гаплонедостаточность;
 - *PCDH19-GCE* миссенс/делеция.
2. Хромосомные аномалии:
 - 15q13.3 делеция;
 - 17q12 делеция/дупликация;
 - 12p13.33–p13.32 делеция;
 - 22q11.2 делеция.
3. Генетические полиморфизмы:
 - *TPH2*² rs4570625;
 - *COMT*³ rs4680;
 - *MTHFR*⁴ C677T.

¹ADK — аденозинкиназа.

²TPH2 — триптофангидроксилаза 2.

³COMT — катехол-О-метилтрансфераза.

⁴MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза.

В отношении структурной этиологии эпилепсии имеет особое значение локализация структурного (и эпилептогенного) очага в мезиальных височных структурах и лимбической системе (включая гиппокамп и миндалевидное тело, так как эти зоны связаны с регуляцией эмоций). Депрессия и психоз чаще встречаются при фокальных формах, чем генерализованных, и чаще при височных, чем при вневисочных.

В том числе депрессия выявляется более чем у 50 % пациентов с височной эпилепсией (Т. Alsaadi и соавт., 2015).

Хотя патогенез психических нарушений при эпилепсии в настоящее время недостаточно изучен, считается, что важное значение имеет нарушение метаболизма медиаторов (гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), глутамат, серотонин, дофамин), которое может быть связано как с основным заболеванием, так и с ПЭ АЭП.

Риск психических нарушений в целом выше при психических и когнитивных нарушениях в анамнезе больного.

Определенное значение (особенно в развитии депрессивных и тревожных расстройств) имеют социальные и психологические факторы (влияние хронического заболевания, стигма, непредсказуемость приступов и др.).

Какую роль играют АЭП при психических нарушениях у пациентов с эпилепсией? АЭП могут усугублять или вызывать психические нарушения, во-первых, за счет недостаточного терапевтического эффекта при эпилепсии или аггравации, особенно

Таблица 1. Распространенность психических коморбидных расстройств при эпилепсии, ассоциированные факторы и патофизиология (C.B. Josephson, N. Jetté, 2017)

Table 1. Prevalence of psychiatric comorbid disorders in epilepsy, associated factors and pathophysiology (C.B. Josephson, N. Jetté, 2017)

Психические коморбидные расстройства Comorbid mental disorders	Частота встречаемости при эпилепсии Frequency of occurrence in epilepsy	Патофизиология (гипотезы) и ассоциированные факторы Pathophysiology (hypotheses) and associated factors
Расстройства настроения Mood disorders	Депрессия: 23,1 %. Мания: 12,2 %. Постиктальная мания/гипомания: у 22 % госпитализированных пациентов Depression: 23.1 %. Mania: 12.2 %. Postictal mania/hypomania: in 22 % of hospitalized patients	Двусторонняя связь. Структурная фокальная эпилепсия (особенно височная). Дисфункция височной, орбитофронтальной и нижней фронтальной областей мозга. Стигма Bilateral communication. Structural focal epilepsy (especially temporal lobe). Dysfunction of the temporal, orbitofrontal, and inferior frontal regions of the brain. Stigma
Тревожное расстройство Anxiety disorder	22,8 %	Атрофия амигдалы. ГАМКергический механизм. Стигма. Непредсказуемость приступов. Недостаток образования, недостаточная информированность Amygdala atrophy. GABAergic mechanism. Stigma. Unpredictability of seizures. Lack of education, lack of awareness
Психоз Psychosis	Интериктальный психоз: 5,2 %; при височной эпилепсии — 7 %. Постиктальный психоз: 2 % Interictal psychosis: 5.2 %; in temporal lobe epilepsy — 7 %. Postictal psychosis: 2 %.	Двусторонняя связь. Нарушения на уровне постсинаптических дофаминовых рецепторов. Усиление метаболизма гамма-аминомасляной кислоты. Аберрантные синаптические кольцевые связи на уровне зубчатого ядра CA3—CA1. Аутоиммунные энцефалиты (ассоциированные с NMDA и анти-LGI-1-антителами*) Bidirectional communication. Disturbances at the level of postsynaptic dopamine receptors. Increased metabolism of gamma-aminobutyric acid. Aberrant synaptic ring connections at the level of the dentate nucleus CA3—CA1. Autoimmune encephalitis (associated with NMDA and anti-LGI-1 antibodies*)
Личностные нарушения Personality disorders	4—38 % в целом при эпилепсии 4—38 % overall in epilepsy	Неизвестны Not known
Суицидальные явления (суицидальные попытки и завершённый суицид) Suicidal phenomena (suicide attempts and completed suicide)	5—14,3 %	Расстройства настроения. Суицидальные попытки в прошлом Mood disorders. History of suicide attempts

*Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с анти-LGI1-антителами, представляет собой редкую форму лимбического энцефалита, который характеризуется когнитивными нарушениями, психическими расстройствами, faciobrachial dystonic paroxysms, иногда билатеральными тонико-клоническими эпилептическими приступами и гипонатриемией.
*Anti-LGI1 antibody-associated autoimmune encephalitis is a rare form of limbic encephalitis characterized by cognitive impairment, psychiatric disturbances, faciobrachial dystonic paroxysms, sometimes bilateral tonic-clonic seizures, and hyponatremia.

при эпилептических энцефалопатиях — заболеваниях, при которых эпилептиформная активность сама по себе вызывает развитие когнитивных и психических нарушений сверх тех, которые обусловлены лежащей в основе эпилепсии причиной. Во-вторых, АЭП могут вызывать развитие психических нарушений без связи с терапевтическим действием — т. е. вызывать нежелательные ПЭ. Лежащие в их основе механизмы недостаточно изучены. Отчасти они связаны с механизмами противоэпилептического действия препаратов.

Например, повышение активности ГАМК (барбитураты, бензодиазепиновые производные, топирамат) может вызывать снижение активности, реагирования. Препараты, снижающие уровень серотонина (например, барбитураты), могут вызывать депрессию. По мне-

нию авторов из Швеции и Норвегии (С.С. Hansen и соавт., 2018), в основе агрессивного поведения при приеме АЭП лежат нейромедиаторные механизмы: снижение уровня серотонина (леветирацетам); изменение активности глутамата за счет влияния на AMPA-рецепторы (перампанел, леветирацетам, топирамат). При этом как повышение, так и снижение функции AMPA-рецепторов может вызывать агрессию. Кроме того, ингибируя ароматазу (фермент, превращающий тестостерон в эстрадиол), леветирацетам повышает уровень тестостерона, что приводит к снижению активности серотонина и проявлению агрессии (С.С. Hansen и соавт., 2018).

Среди АЭП последнего поколения леветирацетам и зонисамид достоверно ($p < 0,001$) чаще других

препаратов вызывают психиатрические и поведенческие ПЭ как у взрослых (B. Chen, H. Choi и соавт., 2017), так и у детей и подростков (B. Chen, K. Detyniecki и соавт., 2017). К факторам, повышающим риск развития поведенческих ПЭ у детей и подростков, относились психические расстройства в анамнезе — повышение риска в 1,7 раза ($p < 0,006$); абсансные приступы — повышение риска в 2,06 раза ($p < 0,001$); фармакорезистентная эпилепсия — в 3,19 раза ($p = 0,001$); лобная эпилепсия — в 1,8 раза ($p = 0,027$). При этом авторы отметили, что снижение дозы леветирацетама приводило к прекращению ПЭ у половины (51 %) детей с эпилепсией, в то время как снижение дозы зонисамида — не приводило к прекращению психиатрических ПЭ в 85,6 % случаев (B. Chen, K. Detyniecki и соавт., 2017).

Некоторые авторы связывают агрессивное поведение при приеме топирамата и зонисамида с ингибированием карбоангидразы и проявлением метаболического ацидоза (M.J. Brodie и соавт., 2016). Однако агрессия при применении самого мощного ингибитора карбоангидразы 7-го типа — топирамата (C. Temperini и соавт., 2007) имеет инвертированную — U-образную — кривую зависимости «доза—реакция», т. е. низкие дозы топирамата (100–300 мг) усиливали агрессию, а более высокие дозы (400 мг), наоборот, демонстрировали антиагрессивное действие (S.D. Lane и соавт., 2009). Для наименее селективного и сильного ингибитора карбоангидразы — ацетазоламида (C. Temperini и соавт., 2007), имеющего широкий спектр ПЭ со стороны центральной системы, агрессия не является типичной или ожидаемой реакцией (инструкция по препарату FDA, 2025). Однако для самого слабого ингибитора карбоангидразы (C. Temperini и соавт., 2007) — зонисамида — в литературе встречаются повторяющиеся сообщения о развитии психоза и агрессии (J.R. White и соавт., 2010). А для наиболее сильного и селективного ингибитора карбоангидразы II типа — сультиама (C. Temperini и соавт., 2007) получены данные исследований, показывающих его благоприятные эффекты на поведение. Два рандомизированных сравнительных перекрестных плацебоконтролируемых исследования продемонстрировали способность сультиама снижать агрессию и гиперактивность у пациентов с умственной отсталостью, в том числе без эпилепсии (C. Davico и соавт. 2018).

Также в основе психических нарушений может лежать выраженный терапевтический эффект при эпилепсии, и достижение ремиссии может приводить к появлению психических нарушений (синдром насильственной нормализации Ландольта).

С другой стороны, в основе благоприятного влияния АЭП на психическую сферу может лежать высокий терапевтический эффект при эпилепсии (особенно это

касается АЭП, высокоэффективных в лечении разных эпилептических энцефалопатий, таких как сультиам при энцефалопатиях со спайк-волновой активацией во сне, вигабатрин при синдроме инфантильных эпилептических спазмов и др.). Либо же благоприятное влияние АЭП на психическую сферу возникает без связи с терапевтическим действием препаратов — это так называемые «желательные» ПЭ. Их механизмы также недостаточно изучены. Препараты, повышающие уровень серотонина (например, ламотриджин), играют роль стабилизаторов настроения, а препараты с ГАМКергическим механизмом (например, бензодиазепиновые производные) могут оказывать анксиолитическое действие и снижать уровень тревоги (H. Mohler, 2006).

Примеры «желательных» ПЭ АЭП:

- сультиам: уменьшает выраженность апноэ сна при сочетании эпилепсии и апноэ сна — значительно снижает частоту нарушений дыхания во сне и улучшает ночную оксигенацию ($p < 0,001$) у пациентов с умеренным или тяжелым апноэ (J. Hedner и соавт., 2022);
- ламотриджин, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат: оказывают антидепрессивный эффект, являются стабилизаторами настроения (V.V. Kalinin, 2007; M. Mula, J.W. Sander, 2007);
- сультиам: эффективен в коррекции поведенческих расстройств при эпилепсии, уменьшает выраженность гиперкинетического поведения, эффективен в лечении синдрома дефицита внимания и гиперактивности (U. Stephani и соавт., 2009; Y. Torcu и соавт., 2021, К.Ю. Мухин и соавт., 2024);
- перампанел: улучшает сон у пациентов с сочетанием эпилепсии и нарушения сна (при приеме перед сном);
- АЭП с ГАМКергическим механизмом (вальпроат, барбитураты, бензодиазепины) сочетают противосудорожные и анксиолитические свойства и уменьшают проявления тревоги (H. Mohler, 2006).

Депрессивные расстройства как ПЭ АЭП чаще развиваются в связи с приемом АЭП, которые оказывают влияние на серотониновый обмен (снижение уровня серотонина) и имеют ГАМКергическое действие. M. Mula и J.W. Sander (2007) разделили АЭП на 3 группы по риску развития депрессии: 1) АЭП с наиболее высоким риском ($>10\%$): барбитураты, вигабатрин, топирамат; 2) промежуточный риск: зонисамид (7%); риск ($<4\%$): тиагабин, леветирацетам, фелбамат; 3) низкий риск ($<1\%$): фенитоин, этосуксимид,

ламотриджин, прегабалин, габапентин, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат.

Некоторые препараты из группы низкого риска по развитию депрессии играют роль стабилизаторов настроения и применяются в лечении депрессивных и биполярных расстройств (ламотриджин, вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин) (V.V. Kalinin, 2007).

В дальнейшем ряд авторов указывают на более высокий риск развития депрессии при приеме перампана. В обзоре результатов 3 клинических исследований фазы III (F. Rugg-Gunn, 2014) и в исследованиях, проводимых в клинической практике (B.J. Steinhoff и соавт., 2014; A. Rohrer и соавт., 2016), чаще сообщается о случаях депрессии и агрессивности при применении дозы 12 мг, чем менее высокой дозы (Ettinger A.B. и соавт., 2015). Риск психиатрических ПЭ, варьирующих от легкой депрессии до агрессии и суицидальных попыток, выше при приеме перампана у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе (A. Rohrer и соавт., 2016).

Агрессивное поведение как ПЭ АЭП чаще встречается при приеме леветирацетама (с частотой 10–16 %), наиболее высокий риск отмечен для перампана и топирамата. Также могут вызывать агрессию бензодиазепины, бриварацетам, фенобарбитал, вигабатрин, зонисамид, тиагабин, а у детей — фенобарбитал, вальпроат, зонисамид, габапентин. Бензодиазепиновые препараты — аллостерические агонисты ГАМК_A, с одной стороны, эффективны в лечении агрессии, однако могут вызывать парадоксальный эффект (агрессия, раздражительность, враждебность), особенно у пожилых и у пациентов с умственной отсталостью (C.C. Hansen и соавт., 2018).

По мнению C.C. Hansen и соавт. (2018), в основе агрессивного поведения при приеме АЭП лежат нейромедиаторные механизмы: снижение уровня серотонина (леветирацетам); изменение активности глутамата за счет влияния на AMPA-рецепторы (перампанел, леветирацетам, топирамат). При этом как повышение, так и снижение функции данных рецепторов может вызывать агрессию. Агрессивное поведение при приеме АЭП чаще встречается у мужчин; для женщин более характерна раздражительность. Предполагаемым механизмом агрессии при приеме леветирацетама может быть повышение концентрации тестостерона в сочетании со снижением концентрации серотонина (на уровне гиппокампа и миндалевидного тела). Тестостерон влияет на концентрацию серотонина, приводя к усилению связывания и снижению активности последнего. Повышение концентрации тестостерона обусловлено ингибирующим влиянием леветирацетама на ароматазу (фермент, превращающий тестостерон в эстрадиол). Повышение концентрации тестостерона (и, вероятно, снижение уровня эстрадиола) приводит

к снижению серотонинергической активности и появлению агрессии (C.C. Hansen и соавт., 2018).

Недавно проведенный систематический анализ 49 тщательно отобранных исследований (B.J. Steinhoff и соавт., 2021) показал средневзвешенные частоты встречаемости раздражительности: 12,3 % — для перампана; 9,9 % — для леветирацетама; 5,6 % — для бриварацетама, 3,1 % — для топирамата. Частота гнева: 3,3 % — для бриварацетама; 2,5 % — для леветирацетама; 2,0 % — для перампана; 0,2 % — для топирамата. Частота агрессии: 4,4 % — для перампана; 2,6 % — для леветирацетама; 2,5 % — для бриварацетама, 0,5 % — для топирамата. Авторы связывают эти явления с антагонизмом в отношении AMPA-рецепторов, который наиболее высок у перампана, умеренный — у леветирацетама и наименее слабый — у топирамата. Механизмы возникновения агрессии при применении бриварацетама остаются неизвестными; данный препарат, как известно, является селективным высокоаффинным лигандом для SV2A, но не имеет описанного воздействия на AMPA-рецепторы.

Топирамат имеет множественный механизм действия и воздействует на множество молекул, в том числе на потенциалзависимые натриевые каналы, рецепторы ГАМК (ГАМК_A), рецепторы AMPA/каинатные рецепторы и карбоангидразу (B.J. Steinhoff и соавт., 2021). В исследованиях топирамата на животных было показано, что передняя поясная кора является ключевой областью мозга, в которой топирамат может оказывать дозозависимое влияние на агрессивное и антисоциальное поведение, наблюдаемое у людей с психотическими расстройствами (I. Chaibi и соавт., 2020).

В исследовании J.R. White и соавт. (2010), в котором 433 пациента получали зонисамид, частота психиатрических ПЭ, приводящих к отмене препарата, достигала 6,9 %, при этом частота развития депрессии достигала 2,5 %, агрессивного поведения — 1,8 %, психоза — 1,4 % и раздражительности — 1,2 %. Зонисамид блокирует потенциалчувствительные натриевые и кальциевые каналы, а также усиливает тормозное влияние ГАМК, с чем, по-видимому, и могут быть связаны его поведенческие ПЭ. Зонисамид также является относительно более слабым ингибитором карбоангидразы. Вклад этого фармакологического действия в терапевтический эффект зонисамида неизвестен (инструкция по применению зонисамида FDA).

Отличие от зонисамида и топирамата сульгиам имеет значительно лучший профиль переносимости, и частота отмены из-за непереносимых ПЭ для сульгиама ниже (M.S. Campos и соавт., 2016). Также описано собственное антиагрессивное действие сульгиама у пациентов с когнитивными нарушениями (C. Davico и соавт., 2018).

Риск повышен при психиатрических и когнитивных нарушениях в анамнезе больного. В том числе

агрессия встречается у 60 % пациентов с умственной отсталостью (независимо от наличия эпилепсии) (С.С. Hansen и соавт., 2018). Также, по мнению авторов из Швеции и Норвегии, факторами риска развития агрессивного поведения при эпилепсии являются форма эпилепсии (чаще агрессия встречается при фокальной лобной и абсансных формах) и резистентность эпилептических приступов к лечению. Сроки появления агрессивного поведения варьируют: при введении левитирацетама — от <1 до 3,6 мес (V. Dinkelacker и соавт., 2003) или 88 дней (M. Mula и соавт.); для перампанела — от 6 нед до 3–6 мес; для топирамата — 2 мес (агрессия, аффективные нарушения, психоз) (M. Mula и соавт.; С.С. Hansen и соавт., 2018). При этом для перампанела и топирамата возможно уменьшение выраженности агрессивного поведения при снижении дозы и медленной титрации: психиатрические ПЭ чаще регистрируются при дозе 8–12 мг; для топирамата появление агрессии возможно при любой дозе, но медленная титрация снижает риск, и при снижении дозы возможно улучшение (С.С. Hansen и соавт., 2018).

Психотические расстройства как ПЭ АЭП чаще описывались, по данным литературы, на фоне лечения топираматом (А.М. Kanner и соавт., 2003; N. Adachi и соавт., 2019), левитирацетамом (E. Kossoff и соавт., 2001; S. Kayani, D. Sirsi, 2012; T. Kikuchi и соавт., 2013; Y. Calle-López и соавт., 2019; M. Esang и соавт., 2018), этосуксимидом и вигабатрином (M. Trimble, 2002; D.F. Levinson, O. Devinsky, 1999; P. Weber и соавт., 2012); реже — при приеме зонисамида (M. Abdoh и соавт., 2011; M. Hirose и соавт., 2003; C.I. Akman и соавт., 2003) и перампанела (A. Sulais и соавт., 2024; Y. Fujiwara и соавт., 2025). Первый описанный в литературе случай психоза в связи с приемом АЭП был ассоциирован с приемом этосуксимида и опубликован французским исследователем G. Roger в 1968 г. В дальнейшем случаи психоза при приеме этосуксимида были описаны целым рядом авторов (J. Chien, 2011; M. Trimble и соавт., 2002; T. Yamamoto и соавт., 2001).

По данным N. Adachi и соавт. (2019), психоз развился у 5,8 % пациентов, принимающих топирамат, без связи с дозой препарата. По данным Y. Calle-López и соавт. (2019), левитирацетам стоит на первом месте среди препаратов, вызывавших психоз по механизму насильственной нормализации.

Отдельные случаи описаны при применении лacosамида (D. Chatzistefanidis и соавт., 2013). Для других препаратов пропсихотические свойства менее характерны. Данные литературы нередко противоречивы. Например, ламотриджин относится к препаратам с благоприятным влиянием на психическую сферу, в том числе у детей (A. Aldenkamp и соавт., 2016). Однако в работе N. Adachi и соавт. (2019) ламотриджин

наряду с топираматом был отнесен к новым АЭП, но более часто вызывающим психоз при эпилепсии.

Относительно понятен процесс развития психозов при применении вигабатрина (E. Ben-Menachem и соавт., 2011). Ведущим и хорошо изученным механизмом действия вигабатрина является ингибирование ГАМК-трансферазы — фермента, который расщепляет ГАМК в синапсе. Таким образом, вигабатрин увеличивает количество ГАМК в синапсах. Несмотря на то что ГАМК выполняет тормозящую функцию, ее общий эффект довольно сложен из-за особенностей нейронных цепей (рис. 1). ГАМК может способствовать как возбуждению, так и торможению в зависимости от нейронных связей.

Когда ГАМК-ингибирование является преобладающим фактором влияния полосатого тела (стриатума)

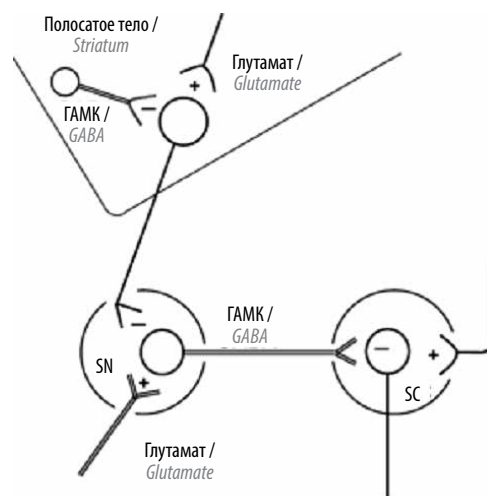


Рис. 1. Схема ГАМКергических путей в среднем мозге и подкорковых структурах (E. Ben-Menachem и соавт., 2011). ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; SN — substantia nigra, черное вещество; SC — superior colliculus, верхние холмики четверохолмия

Fig. 1. Scheme of GABAergic pathways in the midbrain and subcortical structures (E. Ben-Menachem et al., 2011). GABA — gamma-aminobutyric acid; SN — substantia nigra; SC — superior colliculus

на черную субстанцию, ингибирование верхних холмиков четверохолмия ослабевает, что приводит к возбуждению. Соответственно, вызванное глутаматом возбуждение от стрията к черной субстанции приведет к ингибированию верхних холмиков четверохолмия.

Одним из обоснований этого явления служит нейронный путь в среднем мозге, проходящий через черную субстанцию. Нейроны, берущие начало в полосатом теле, образуют синапсы в черной субстанции, где находятся нейроны, аксоны которых направляются к верхним буграм четверохолмия. Поскольку ГАМКергические нейроны расположены как в полосатом теле, так и в черной субстанции, повышение уровня ГАМК в полосатом теле будет подавлять ГАМКергические нейроны в черной

субстанции, что в конечном итоге приведет к снижению уровня торможения в верхних буграх четверохолмия. Таким образом, конечным результатом первоначальной ГАМКергической передачи в данной цепи является возбуждение. Из-за этих сложных взаимодействий ГАМК по-разному влияет на определенные области мозга, что приводит к различным эффектам.

Введение вигабатрина в дозе 50 мг/кг/сут повышает уровень ГАМК в спинномозговой жидкости в 2–3 раза (этот эффект сохраняется и при продолжении применения вигабатрина). При однократном введении вигабатрина концентрация метаболитов дофамина и серотонина сначала увеличивается на 100 %, а затем, через 1 мес лечения, возвращается к исходному уровню. Поэтому, если пациенту сразу назначают полную терапевтическую дозу вигабатрина, возможно развитие психоза на фоне прекращения приступов (психоз в рамках насильственной нормализации). То же самое происходит и при резкой отмене вигабатрина (повторяющиеся приступы и постиктальный психоз).

Также известно, что длительное применение вигабатрина в субтерапевтической дозе предупреждает повышение уровня дофамина, вызываемое кокаином (W.K. Schiffer и соавт. 2003).

Соответственно, коррекция дозы или применение антипсихотиков (галоперидол) обычно быстро устраняет психозы, вызванные вигабатрином (T.N. Gatson и соавт., 2023).

Вопрос о том, почему прием препаратов, которые теоретически могут вызвать психоз, лишь в небольшой части случаев фактически вызывает психотические нарушения, не решен в настоящее время. Факторы риска, которые, по данным разных исследований, могут вызывать предрасположенность к развитию психоза у пациентов с эпилепсией при приеме АЭП с пропсихотическими свойствами, включают в том числе психические и когнитивные нарушения в анамнезе и гиппокампальный склероз (E. Kossoff и соавт., 2001; M.C. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012; M. Mula и соавт., 2003, 2004).

Существуют различные теории о соотношении эпилепсии и психоза: 1) независимое сочетание 2 заболеваний с различным патогенезом (Е. Краепелин); 2) сочетание 2 заболеваний, имеющих единую патогенетическую основу, например, патогенный генетический вариант или порок развития коры мозга (Е. Bleuer, G. Gruhle); 3) теория биологического антагонизма между продуктивной психотической симптоматикой и эпилептическими приступами. Последняя концепция была представлена венгерским ученым J. Laszlo Von Meduna в 1934 г. и, с одной стороны, стала основой метода электросудорожной терапии при тяжелых формах депрессии и психоза, а с другой — объяснила возможность существования феномена насильственной нормализации Ландольта.

Психозы (как и другие психические расстройства при эпилепсии) по их появлению по отношению к приступу делятся на иктальные, преиктальные, постиктальные и интериктальные. Интериктальные и постиктальные симптомы часто встречаются в клинической практике. Однако психические нарушения, возникающие непосредственно в связи с ремиссией эпилепсии, встречаются редко. К ним и относится феномен насильственной нормализации Ландольта.

Определение феномена Ландольта

Синдром насильственной нормализации Ландольта (феномен Ландольта) — это клинко-электроэнцефалографический феномен в виде развития психоза (или других психических, аффективных, поведенческих нарушений) на фоне спонтанно или медикаментозно вызванного подавления эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в сочетании с прекращением (или значительным урежением) эпилептических приступов. Клинические проявления чаще характеризуются развитием психоза (разновидность интериктального психоза), однако могут иметь и другой характер. Синдром может быть осложнением противоэпилептической терапии или, реже, хирургического лечения эпилепсии;

Факторы риска развития психоза, вызванного приемом АЭП, при эпилепсии (Е. Kossoff и соавт., 2001; M.C. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012; M. Mula и соавт., 2003, 2004):

- детский возраст. Риск выше у детей, чем у взрослых;
- предшествующие психические и когнитивные нарушения, в том числе у детей. Риск выше у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями (Е. Kossoff и соавт., 2001; M.C. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012);
- пожилой возраст. Риск выше у пожилых;
- факторы, связанные с эпилептическими приступами:
 - фебрильные судороги в анамнезе;
 - наличие тонических и атонических приступов;
 - высокая частота приступов;
- мезиальный височный склероз (M. Mula и соавт., 2003, 2004).

отдельные случаи описаны при стимуляции блуждающего нерва. Чаше встречается при структурной фокальной (особенно височной) эпилепсии, реже — при генерализованных формах, включая идиопатическую генерализованную эпилепсию (P. Wolf, 1991, 1985).

В отличие от других эпилептических психозов интерикулярный психоз в рамках феномена насильственной нормализации развивается по крайней мере через 1 нед после полного прекращения клинических эпилептических приступов и/или значительного снижения эпилептиформной активности на ЭЭГ, характеризуется полиморфизмом клинической картины и значительным улучшением психических проявлений при отмене вызвавшего психоз препарата (М.Я. Киссин и соавт., 2024; Z. Qiu и соавт., 2025). Отмена АЭП вызывает улучшение психических симптомов также и в тех случаях, когда психоз является ПЭ АЭП, однако при этом развитие психоза не сопровождается высоким терапевтическим эффектом АЭП в отношении эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ.

История изучения

Синдром был описан швейцарским неврологом Heinrich Landolt (1917–1971) в 1953 г. и назван в честь первооткрывателя. Изучая ЭЭГ пациентов с психозом при височной эпилепсии в приюте для больных с эпилепсией в Цюрихе, Landolt выделил 2 группы пациентов. У пациентов 1-й группы во время эпизода психоза на ЭЭГ отмечалась выраженная эпилептическая активность, во 2-й группе больных во время эпизода психических нарушений эпилептическая активность отсутствовала. Н. Landolt высказал предположение о том, что в последней группе пациентов наблюдалось избыточное ингибирование эпилептической активности (super-normal braking action). Он предположил, что в таких случаях нормализация является избыточной, насильственной, форсированной (forced normalization). Позже Н. Landolt показал, что данный феномен встречается не только при фокальных, но и при генерализованных формах эпилепсии.

Однако есть мнение о том, что почти на 100 лет ранее первый случай феномена насильственной нормализации был описан немецким психиатром Heinrich Hoffmann (1809–1894) в книге “Observations on Mental Disorders and Epilepsy”, опубликованной в 1859 г. (F. Brigo, 2021). Н. Hoffmann более известен как поэт и автор ярко иллюстрированной книги стихов для детей «Растрепа», или «Неряха Петер», написанной им для своего 3-летнего сына. Во включенном в эту книгу стихотворении «История неугомонного Филиппа» содержится первое описание в литературе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Тем не менее первооткрывателем синдрома насильственной нормализации считается Heinrich Landolt.

P.L. De Jorio суммировал клинические проявления «насильственной нормализации Ландольта» в статье, опубликованной в 1965 г.

В 1965 г. немецкий психиатр Hubertus Tellenbach (1914–1994) предложил клинический термин «альтернативный психоз» — психоз, приходящий на смену, т. е. являющийся альтернативой эпилептических приступов. В то время как термин «насильственная нормализация» является клинко-электроэнцефалографическим (требует подтверждения данными ЭЭГ), патологический характер нормализации, однако, невозможно определить только на основании данных ЭЭГ. Новый термин был короче и проще, чем «эпилептический психоз с насильственной нормализацией электроэнцефалограммы», и имел большее клиническое значение, указывая на то, что прекращение приступов не означает излечение основного заболевания. Hubertus Tellenbach привлек внимание к феномену насильственной нормализации, что способствовало его дальнейшему изучению.

Позднее альтернативные проявления были расширены и стали включать и другие психические расстройства, в частности поведенческие нарушения, сопровождающиеся агрессией (С.С. Hansen и соавт., 2018). В 1968 г. J. Roger и соавт. впервые описали связь между приемом АЭП этосуксимида и возникновением психоза. Связь между достижением контроля над приступами и появлением психических нарушений впервые была отмечена в 1875 г. — для описания подобных ситуаций применялся термин «трансформированная эпилепсия» (transformed epilepsy) (P. Sampt, 1875).

В 1987 г. описан первый случай психоза при приеме вигабатрина; в дальнейшем T.N. Gatson и соавт. (2023) сообщали еще о нескольких задокументированных случаях, один из которых был описан у пациента с шизофренией в анамнезе.

В 1991 г. P. Wolf ввел понятие парадоксальной нормализации, которая лишь изменяет течение заболевания, но не приводит к излечению, поскольку улучшение картины приступов и нормализация ЭЭГ сопровождаются развитием психических нарушений.

Еще D.C. Taylor и M.D. Falconer в 1968 г. предполагали возможность развития психоза после хирургического лечения эпилепсии. Первые случаи синдрома Ландольта после хирургического лечения были опубликованы в конце прошлого века.

Например, L.F. Andermann и соавт. (1999) опубликовали данные о развитии психоза у 6 детей после резекции опухоли височной доли.

Эпидемиология

Это редкий синдром, и точная частота его неизвестна. Например, авторы из Испании — L. Carazo Barrios и соавт. (2020) — выявили всего 10 случаев, отве-

чающих критериям насильственной нормализации, в когорте из 4468 пациентов с эпилепсией. Однако синдром, вероятно, встречается чаще, чем распознается, часто недооценивается и не диагностируется своевременно (B. de Toffol и соавт., 2020). Данная разновидность интериктального эпилептического психоза встречается в 8 % всех психозов при эпилепсии, по мнению P. Wolf и соавт. (1984). Однако синдром Ландольта проявляется не только в форме психоза; таким образом, распространенность различных проявлений феномена насильственной нормализации у больных эпилепсией, вероятно, существенно выше.

По данным большого обзора литературы (за период 1953–2018 гг.), представленного авторами из Канады, Дании и Бразилии (Y. Calle-López и соавт., 2019), включающего 193 случая синдрома Ландольта (из них для 77 случаев представлено подробное описание), среди пациентов преобладали женщины (60 %) и взрослые пациенты; средний возраст составил $28,3 \pm 14,2$ года. У большинства пациентов диагностирована фокальная эпилепсия (80 %), при этом структурная эпилепсия установлена в 44 % случаев; высокая частота приступов отмечена у 58 % пациентов; политерапию получали 51 % пациентов.

В крупном обзоре авторов из Германии (W. Fröscher, T. Steinert, 2019), включавшем описание 176 случаев и 66 случаев с подробным описанием, синдром Ландольта также чаще встречался у женщин (в 2 раза чаще, чем у мужчин).

Типичные проявления синдрома Ландольта чаще наблюдаются у взрослых и редко описываются у детей и подростков (N. Amir, V. Gross-Tsur, 1994). Однако у детей, в том числе и в младенческом возрасте, проявления насильственной нормализации могут быть иными и в настоящее время недостаточно изучены (например, крик, отказ от еды и нарушение сна – у младенцев с эпилептическими энцефалопатиями).

В большинстве случаев синдром насильственной нормализации вызван АЭП (48,5 % описанных случаев, при этом преобладал леветирацетам), реже – хирургическим лечением (31,8 %), значительно реже – стимуляцией блуждающего нерва (13,6 %) (Y. Calle-López и соавт., 2019).

Сроки развития

Синдром Ландольта развивается по крайней мере через 1 нед после полного прекращения клинических эпилептических приступов и/или на фоне значительного снижения эпилептиформной активности на ЭЭГ, что отражено и в диагностических критериях синдрома (E.S. Krishnamoorthy и соавт., 1999, 2002; Z. Qiu и соавт., 2025). Однако прекращение приступов не менее чем на 1 нед – критерий, уместный у пациентов с очень частыми (вероятно, ежедневными и многократными в сутки) приступами. Синдром Ландольта

может развиваться и при меньшей частоте приступов, и верхняя граница по времени развития не определена. Чаще, по данным литературы, психические нарушения при синдроме Ландольта становились заметными в течение 1–2 мес после введения АЭП, вызвавшего значимое клиническое улучшение. Однако описаны случаи развития синдрома Ландольта и через 6 мес после изменения терапии (Y. Yan и соавт., 2022). Нужно учитывать, что у пациентов с редкими приступами (например, 1 раз в год) время наступления значимого улучшения можно определить только при проведении электроэнцефалографии. Кроме того, психические нарушения могут развиваться исподволь, и в этом случае пациент не сразу сообщает о появлении новых симптомов.

Предполагаемые механизмы

Патогенез синдрома Ландольта до конца не ясен. H. Landolt, а в дальнейшем и другие исследователи, включая P. Wolf, предполагали, что во время насильственной нормализации эпилептическая активность не исчезает, а лишь подавляется на уровне коры (в результате действия препаратов или хирургического вмешательства), но сохраняется на субкортикальном уровне и распространяется по другим путям, приводя к развитию психоза (H. Landolt, 1956).

A. Pakalnis и соавт. (1987) описали развитие острого психоза у 7 пациентов с эпилепсией на фоне прекращения эпилептических приступов и исчезновения эпилептической активности на ЭЭГ (психических нарушений в анамнезе не было ни у одного из пациентов) и предположили, что эпилептические разряды, возникающие в темпоралимбической системе, вызывали активацию мезолимбической дофаминергической системы и развитие клинической картины психоза. Они предполагали единый биохимический механизм, лежащий в основе шизофрении и шизофреноподобной симптоматики при эпилепсии, – повышение дофаминовой активности (при приеме нейролептиков, снижающих уровень дофамина, у всех пациентов, участвовавших в данном исследовании, отмечалась положительная динамика в виде редукции психотической симптоматики).

Предполагаемым механизмом является kindling (активация) мезолимбической дофаминергической системы под действием эпилептических разрядов в темпоралимбических кольцевых связях, что приводит к повышению уровня дофамина и развитию психоза у некоторых, предрасположенных, пациентов. Повышение уровня дофамина, вероятно, сочетается с повышением активности ГАМК и снижением активности глутамата (вызванным приемом АЭП), что приводит к подавлению эпилептиформной активности на уровне коры.

В настоящее время сохраняется мнение о ключевой роли дофамина в развитии синдрома Ландольта с учетом того, что эффективные в лечении психоза нейролептики снижают уровень дофамина (Y. Kawakami, 2017).

F. Brigo и соавт. (2017) описали случаи развития феномена насильственной нормализации у пациентов с туберозным склерозом, которые получали вальпроат, ламотриджин, руфинамид, карбамазепин, топирамат, зонисамид и леветирацетам. Все эти препараты могут вызывать феномен насильственной нормализации и влиять на обмен глутамата. Дальнейшие исследования показали, что АЭП, которые могут вызывать феномен насильственной нормализации, такие как леветирацетам, топирамат и зонисамид, могут влиять на опосредованную AMPA-рецепторами синаптическую передачу. Препараты, усиливающие AMPA-опосредованное глутаматергическое действие, могут быть эффективны в лечении психоза, а препараты, нарушающие глутаматергическую передачу, могут вызывать феномен насильственной нормализации (Y. Yan и соавт., 2022). Повторное введение небольших доз агонистов дофамина и стимуляторов приводит к усилению поведенческих нарушений, в то время как антагонисты дофамина могут провоцировать эпилептические приступы, но вызывать антипсихотический эффект. Предполагается, что в основе эффективности электросудорожной терапии в лечении психоза также лежит воздействие на метаболизм дофамина. В качестве объяснения механизма развития феномена насильственной нормализации рассматривается гипотеза «дофаминового киндлинга» (Y. Yan и соавт., 2022).

В обзоре Н.А. Шнайдер и соавт. (2025) представлена гипотеза о влиянии вальпроата на дофаминовый обмен, объясняющая развитие паркинсоноподобного тремора и вальпроат-индуцированного паркинсонизма (особенно у пожилых пациентов). Вальпроат эффективен в лечении биполярных расстройств и других психических заболеваний (в том числе шизофрении). Вероятно, снижая уровень дофамина, вальпроат оказывает действие, близкое к эффекту нейролептиков. Еще в ранних работах Р. Wolf отмечал, что вальпроат не вызывает синдром Ландольта и является препаратом выбора при развитии данного феномена у пациентов с эпилепсией. Однако при этом автор не учитывал возможность влияния вальпроата на дофаминовый обмен. Гипотеза о снижении уровне дофамина при приеме вальпроата может объяснить как благоприятный эффект вальпроата при развитии синдрома Ландольта (возможно, и других психозов при эпилепсии), так и случаи развития психоза, в том числе и по феномену насильственной нормализации, описанные в литературе и наблюдаемые в нашей клинической практике.

Существует гипотеза о том, что у некоторых больных эпилепсией есть предшествующий дисбаланс нейромедиаторов, и у них имелись бы психические нарушения, если бы продолжающиеся эпилептические приступы не восстанавливали этот баланс (С. С. Hansen и соавт., 2016).

Важным фактором риска являются предшествующие психические и когнитивные нарушения в анамнезе и нарушения сна (F. Anzellotti и соавт., 2014; M. Mula, M.R. Trimble и соавт., 2007). Однако под феноменом Ландольта понимают развитие новых психических нарушений, которые ранее отсутствовали у больного на фоне регулярного продолжения приступов.

Клинические проявления

Первоначально Н. Landolt описал картину психоза на фоне нормализации ЭЭГ, и в настоящее время психоз встречается наиболее часто (Y. Calle-López и соавт., 2019). Но в дальнейшем оказалось, что реже феномен может проявляться и другими психическими нарушениями. Н. Landolt также описывал дисфорические нарушения и сумеречные состояния. Далее были описаны также ипохондрические и депрессивные состояния, истероформные проявления. В последние годы стало известно, что синдром Ландольта гораздо более полиморфный в своих проявлениях, чем в классическом его описании (табл. 2). Предполагается, что насильственная нормализация приводит также и к развитию биполярных расстройств (O. Devinsky, 1991).

В обзоре современной литературы Y. Yan и соавт. (2022) систематизировали особенности клинической картины феномена насильственной нормализации при приеме разных АЭП (табл. 3).

Таким образом, проявления феномена насильственной нормализации могут широко варьировать. Фактически любое необычное поведение пациентов в сочетании с выраженным уменьшением частоты приступов и нормализацией ЭЭГ можно рассматривать как проявление насильственной нормализации (G.H. Banwari и соавт., 2013). И все-таки психоз встречается наиболее часто и в настоящее время — более чем в 80 % случаев синдрома насильственной нормализации; и в рамках психоза у взрослых преобладают бред преследования и идеи отношения. Наиболее часто встречается шизофреноподобный параноидный синдром. В целом психоз в рамках насильственной нормализации отличается более выраженным клиническим полиморфизмом, чем другие психозы межприступного периода (Z. Qiu и соавт., 2025). По данным обзора Y. Calle-López и соавт. (2019), включавшего 193 случая, клинические проявления насильственной нормализации включали психоз (86,4 %), расстройства настроения (25,8 %) и диссоциативное расстройство (4,5 %).

Таблица 2. Клинические проявления феномена насильственной нормализации (44 эпизода насильственной нормализации, наблюдавшиеся у 36 пациентов), по данным P. Wolf, M.R. Trimble (1985)

Table 2. Clinical manifestations of the phenomenon of forced normalization (44 episodes of forced normalization observed in 36 patients) according to P. Wolf, M.R. Trimble (1985)

Клинический синдром Clinical syndrome	Число наблюдений, n Number of observations, n	Клинический синдром Clinical syndrome	Число наблюдений, n Number of observations, n
Эпизоды продуктивного психоза Episodes of productive psychosis	19	Дисфорические состояния Dysphoric states	2
Истерические проявления Hysterical manifestations	5	Маниакальные состояния Manic states	2
Ипохондрические состояния Hypochondriacal states	3	Сумеречные состояния Twilight states	1
Депрессивные состояния Depressive states	3	Эпизоды деперсонализации Episodes of depersonalization	1

Таблица 3. Клинические проявления синдрома насильственной нормализации в зависимости от принимаемого антиэпилептического препарата (Y. Yan и соавт., 2022)

Table 3. Clinical manifestations of forced normalization syndrome depending on the antiepileptic drug taken (Y. Yan et al., 2022)

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Клинические проявления Clinical manifestations	Источники литературы Literary sources
Леветирацетам Levetiracetam	Нарушения мышления и поведения, диссоциативное личностное расстройство Thought and behavior disorders, dissociative identity disorder	A. Topkan et al., 2016; A.L. Green et al., 2016; Y. Kawakami et al., 2015
Этосуксимид Ethosuximide	Мания, зрительные и обонятельные галлюцинации, параноидный психоз Mania, visual and olfactory hallucinations, paranoid psychosis	Y. Kawakami et al., 2017; T. Yamamoto et al., 2001; S. Apap Mangion et al., 2017
Вальпроат Valproate	Параноидные бредовые мысли, возбуждение, нарушение сна, спутанность сознания Paranoid delusional thoughts, agitation, sleep disturbances, confusion	G.H. Banwari et al., 2013; A.B. Turan et al., 2013
Ламотриджин Lamotrigine	Раздражительность, невнимательность, бессонница. Параноидный бред, галлюцинации Irritability, inattention, insomnia. Paranoid delusions, hallucinations	L. Carazo Barrios et al., 2020; B. Clemens, 2005
Лакосамид Lacosamide	Параноидное поведение и психотические симптомы Paranoid behavior and psychotic symptoms	L. Carazo Barrios et al., 2020; D. Chatzistefanidis et al., 2013; A. Pinkhasov et al., 2015
Топирамат Topiramate	Нарушение мышления и поведения Disturbance of thinking and behavior	F. Brigo et al., 2017
Зонисамид Zonisamide	Нарушение коммуникации, межличностное напряжение, стереотипное поведение Communication disorder, interpersonal tension, stereotypical behavior	F. Brigo et al., 2017; M. Hirose, 2003
Вигабатрин Vigabatrin	Галлюцинации и тревога Hallucinations and anxiety	W. Fröscher, T. Steinert, 2020; P. Weber et al., 2012
Фенитоин Phenytoin	Паранойя, беспокойство, агрессивность, императивные галлюцинации, стереотипное кратковременное психомоторное возбуждение и импульсивные приступы ярости, раздражительность Paranoia, anxiety, aggression, imperative hallucinations, stereotypical transient psychomotor agitation and impulsive rage attacks, irritability	L. Carazo Barrios et al., 2020; M. Esang et al., 2018; Y. Hirashima et al., 2008
Эсликарбазепин Eslicarbazepine	Поведенческие нарушения, психоз Behavioral disorders, psychosis	L. Carazo Barrios et al., 2020
Бриварацетам Brivaracetam	Дистимия, генерализованное тревожное расстройство Dysthymia, generalized anxiety disorder	L. Carazo Barrios et al., 2020

У пациентов с психозом преобладали бред преследования (52,6 %) и идеи отношения (47,3 %).

В качестве редкого, ранее не описанного проявления насильственной нормализации G. Gobbi и соавт. (2008) опубликовали первый в литературе случай развития кататонического психоза по механизму насильственной нормализации у пациентки с синдромом Драве.

У некоторых больных возникает всего 1 эпизод насильственной нормализации на протяжении заболевания. У других отмечается чередование периодов: эпилептические приступы и нормальное поведение → отсутствие приступов (или значительное уменьшение частоты) в сочетании с психическими или поведенческими расстройствами (W. Fröscher, T. Steinert, 2019).

Антиэпилептические препараты, вызывающие синдром насильственной нормализации

В большинстве случаев синдром насильственной нормализации вызван медикаментозной терапией эпилепсии (48,5 % описанных случаев в обзоре Y. Calle-López и соавт., 2019). По данным литературы, синдром насильственной нормализации чаще отмечается при приеме препаратов, которые могут вызвать психоз, как ПЭ терапии, вне связи с терапевтическим действием, иными словами, при приеме препаратов, обладающих пропсихотическими свойствами (M.R. Trimble и соавт., 2002), включая топирамат (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002; H. Lee и соавт., 2023; F. Brigo и соавт., 2017), вигабатрин (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002; W. Fröscher, T. Steinert, 2020; P. Weber и соавт., 2012 — в том числе у детей), этосуксимид (J. Roger и соавт., 1968 — первое описание в литературе; T. Yamamoto и соавт., 2001 — у детей; Y. Kawakami и соавт., 2017; S. Apap Mangion и соавт., 2017), зонисамид (F. Brigo и соавт., 2017; M. Hirose, 2003 — у детей), леветирацетам (T. Kikuchi и соавт., 2013 — у ребенка; Y. Calle-López и соавт., 2019 — леветирацетам наиболее часто вызывал феномен насильственной нормализации по сравнению с другими АЭП, по данным большого обзора; M. Esang и соавт., 2018; A. Topkan и соавт., 2016 — психоз в виде зрительных галлюцинаций и déjà vu на фоне нормализации ЭЭГ, через 45 дней при введении леветирацетама, стабилизация после замены леветирацетама на фенитоин; A.L. Green и соавт., 2016; Y. Kawakami и соавт., 2015).

В крупном обзоре, включавшем описание 193 случаев (из которых 48,5 % описанных случаев были вызваны приемом АЭП), на первом месте по частоте из АЭП, вызвавших синдром Ландольта, был леветирацетам (Y. Calle-López и соавт., 2019). Значительно меньше случаев синдрома Ландольта описано при применении бриварацетама (L. Carazo Barrios и соавт., 2020).

Несмотря на то что классические проявления феномена насильственной нормализации чаще встречаются у взрослых, в литературе описаны случаи синдрома Ландольта у детей. Приводим некоторые представленные в литературе описания.

Этосуксимид. T. Yamamoto и соавт. (2001) описали развитие феномена насильственной нормализации на фоне терапии этосуксимидом у 11-летнего пациента с резистентной миоклонической эпилепсией и выраженной задержкой психомоторного развития. Полное прекращение миоклонических приступов (и нормализация ЭЭГ) сопровождалось появлением поведенческих нарушений, преимущественно маниакальных симптомов.

Вигабатрин. P. Weber и соавт. (2012) описали клинический случай развития феномена насильственной нормализации на фоне приема вигабатрина у девочки-подростка с резистентной к терапии симптоматической фокальной эпилепсией (в основе которой — инсульт в передней мозговой артерии, развившийся 15 лет назад). Через 5 нед после начала применения вигабатрина в добавочной терапии приступы прекратились, однако спустя 2 нед отмечено развитие психоза. Вигабатрин был немедленно отменен. Однако авторы отмечают сохранение проявлений тревожного расстройства в сочетании с выраженным уменьшением частоты и тяжести приступов, расценивая эти эффекты как отдаленный результат действия вигабатрина.

Зонисамид. M. Hirose и соавт. (2003) описали случай развития синдрома насильственной нормализации у 5-летней девочки с резистентной эпилепсией при приеме зонисамида: прекращение эпилептических приступов сопровождалось развитием психоза с коммуникативными и личностными нарушениями и стереотипным поведением. Эти симптомы сохранялись и после отмены зонисамида и постепенно купировались на фоне лечения флувоксамином, что сопровождалось возобновлением эпилептических приступов.

Леветирацетам. T. Kikuchi и соавт. (2013) описали развитие синдрома Ландольта у 10-летней девочки с неклассифицированной эпилептической энцефалопатией при введении леветирацетама. Девочка получала топирамат (без эффекта на тонические и миоклонические приступы), в связи с появлением нистагма доза топирамата была снижена. После добавления леветирацетама (250 мг/сут) через день приступы прекратились полностью, на ЭЭГ ранее выявляющиеся пароксизмальные разряды не регистрировались. Одновременно появились ареактивность и акинезия. Несмотря на то что прием леветирацетама был продолжен, в течение месяца приступы возобновились, а психотические симптомы претерпели обратное развитие. Y. Kawakami и соавт. (2015) описали случай насильственной нормализации у 9-летней девочки

с идиопатической эпилепсией после введения леветирацетама. У пациентки продолжались генерализованные тонико-клонические приступы с дебютом в возрасте 4 лет. На ЭЭГ регистрировались диффузные комплексы острая—медленная волна. Вальпроат и бензодиазепиновые препараты не оказали эффекта. При введении леветирацетама отмечались прекращение приступов и исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ, однако появились эпизоды ярости и проявления агрессии. Снижение дозы леветирацетама не привело к улучшению, и в дальнейшем препарат пришлось отменить.

Хотя **лакосамид** не относится к препаратам с выраженными пропсихотическими свойствами, отдельные случаи синдрома Ландольта в литературе описаны (L. Carazo Barrios и соавт., 2020; D. Chatzistefanidis и соавт., 2013; A. Pinkhasov и соавт., 2015; K. Abou Khaled и соавт., 2016). В том числе D. Chatzistefanidis и соавт. (2013) описали первый случай психоза, индуцированного приемом лакосамида, у пациента с резистентной к терапии фокальной эпилепсией на первой неделе лечения лакосамидом. K. Abou Khaled и соавт. (2016) также описали случай у взрослого через 2 нед после введения препарата.

Тем не менее, так как для развития психоза перво-степенное значение имеет резкий и выраженный терапевтический эффект, синдром насильственной нормализации может быть связан с любым АЭП, который вызывает такое резкое улучшение. Вероятно, основную роль в развитии феномена насильственной нормализации играет не выбор АЭП, а сильная выраженность его положительного эффекта (G.H. Banwari и соавт., 2013). Психические нарушения при синдроме Ландольта — это не прямой фармакологический эффект, а нейропсихологические последствия улучшения контроля над приступами (C.C. Hansen и соавт., 2018).

Поэтому синдром Ландольта описан в единичных случаях и при приеме АЭП с обычно более благоприятным влиянием на психическую сферу, в том числе ламотриджина (B. Clemens, 2005; L. Carazo Barrios и соавт., 2020), ламотриджина в комбинации с вальпроатом (A. Turan и соавт., 2012), вальпроата (G.H. Banwari и соавт., 2013), карбамазепина (Y. Hirashima и соавт., 2008), эсикарбазепина (L. Carazo Barrios и соавт., 2020).

B. Clemens (2005) описал 2 пациентов (в одном случае — девочка 10 лет, в втором — взрослый пациент) с развитием феномена насильственной нормализации, индуцированным введением ламотриджина. Это первые описания феномена насильственной нормализации, ассоциированного с приемом ламотриджина, в литературе. В обоих случаях на фоне терапии ламотриджином были отмечены прекращение приступов и нормализация ЭЭГ. Это сопровождалось появлением отсутствовавших ранее психопатологических про-

явлений и нарушения поведения. Уменьшение суточной дозы ламотриджина привело к исчезновению поведенческих проявлений; при этом на ЭЭГ вновь появилась эпилептиформная активность, но приступы отсутствовали. Авторы сделали вывод о том, что индуцированные ламотриджином проявления насильственной нормализации возможны как у взрослых, так и у детей, могут носить зависимый от дозы характер и уменьшаться при снижении дозы препарата.

Несмотря на общее мнение о том, что **препараты вальпроевой кислоты** не вызывают феномен насильственной нормализации (еще P. Wolf предлагал вводить вальпроат при развитии феномена Ландольта как наиболее безопасный препарат), а ламотриджин оказывает благоприятное влияние на психическую сферу, A.B. Turan и соавт. (2012) описали развитие психоза при прекращении эпилептических приступов на фоне приема препарата вальпроевой кислоты в комбинации с ламотриджином. Авторы предположили, что в основе развития психоза лежит феномен насильственной нормализации.

G.H. Banwari и соавт. (2013) описали развитие феномена насильственной нормализации у 45-летнего пациента, который в течение 13 лет страдал эпилепсией и ранее не получал лечение. Больному был установлен диагноз структурной височной эпилепсии (в основе — мезиальный темпоральный склероз). Через неделю после начала терапии вальпроевой кислотой отмечены проявления неспецифической агрессии, которые были купированы при введении низких доз рисперидона (через месяц после начала лечения). Прием рисперидона продолжался в течение 3 мес с последующим постепенным снижением дозы. При этом прием вальпроевой кислоты был продолжен (не прекращался). При катamnестическом наблюдении (через 6 мес после завершения терапии рисперидоном) на фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты поддерживался хороший контроль над приступами при отсутствии поведенческих нарушений.

Таким же редким и казуистическим можно считать описание феномена насильственной нормализации при приеме **карбамазепина**. Девочка 11 лет, получающая противоэпилептическую терапию по поводу затылочной эпилепсии, была госпитализирована в связи с развитием альтернативного психоза и дисграфии в сочетании с феноменом насильственной нормализации ЭЭГ. После введения в схему лечения карбамазепина были отмечены прекращение эпилептических приступов и появление симптомов психоза. Кроме того, у девочки было отмечено развитие дисграфии на слова Kanji (японские иероглифы). На ЭЭГ выявлялись спорадические пик-волновые разряды, преимущественно в левой затылочной области, и однофотонная эмиссионная компьютерная томография

выявила зону гипоперфузии в левой затылочной доле. Известно, что левая задненижняя височная область играет важную роль в написании слов Kanji. Можно предположить, что патологические разряды из левой затылочной доли распространялись в левую задненижнюю височную область, и функциональные нарушения в этой области приводили к развитию дисграфии; однако требуется дальнейшее изучение данного вопроса (Y. Hirashima, 2008).

Синдром Ландольта после хирургического лечения эпилепсии

В 1/3 (31,8 %) описанных случаев, по данным крупного обзора, синдром насильственной нормализации развился после хирургического лечения (Y. Calle-López и соавт., 2019).

D.C. Taylor и M.D. Falconer в 1968 г. предполагали возможность развития психоза после хирургического лечения эпилепсии. Первые случаи синдрома Ландольта после хирургического лечения были опубликованы в конце прошлого века.

L.F. Andermann и соавт. (1999) опубликовали данные о развитии психоза у 6 детей после резекции ганглиоглиомы или дизэмбриопластической нейроэпителиомы височной доли по поводу резистентных к терапии эпилептических приступов. У всех пациентов после операции приступы прекратились. Ни у одного из пациентов не применялись лекарственные препараты, которые могли вызвать психические нарушения. У всех 6 детей развился шизофреноподобный синдром с параноидными чертами и выраженными симптомами депрессии. Хотя и до операции у части детей отмечались некоторые проблемы поведения, ни у одного из них не было в прошлом эпизодов психоза. Такое осложнение, как психоз, в послеоперационном периоде встречалось очень редко (у 1 из 39 пациентов после удаления данных видов опухолей; и не встречалось после резекции других видов опухолей). Так как развитие психоза совпадало с прекращением приступов, авторы статьи предположили, что психоз развивался по механизму насильственной нормализации (L.F. Andermann, 1999).

S. Koch-Stoecker и соавт. (2013) сообщают, что наиболее уязвимой можно считать II послеоперационную фазу, продолжающуюся несколько месяцев после выписки больного из стационара; в этот период риск развития психоза наиболее высок, и пациент должен находиться под наблюдением. Однако в то же время имеются данные об успешном проведении оперативных вмешательств на височной доле при резистентных приступах и хроническом психозе (проявления которого длительно сохранялись до операции). Опубликованы данные об успешном проведении темпоральной лобэктомии у 5 пациентов с височной эпилепсией, резистент-

ными приступами и хроническим интериктальным психозом. После операции наряду с прекращением приступов наблюдалось даже некоторое уменьшение психических нарушений. Обострение психоза не отмечалось ни в одном случае (D.C. Reutens и соавт., 1998).

Диагностические критерии

Диагностика феномена насильственной нормализации базируется на сочетании клинических данных (появление психических нарушений в сочетании с прекращением или значимым уменьшением эпилептических приступов) и результатах электроэнцефалографического исследования (исчезновение или резкое уменьшение имеющейся ранее эпилептиформной активности).

Диагностические критерии синдрома насильственной нормализации были предложены группой авторов в конце прошлого века (E.S. Krishnamoorthy и соавт., 1999, 2002) и включают установленный диагноз эпилепсии и появление необычного поведения в сочетании с прекращением приступов не менее чем на 1 нед и/или снижением индекса эпилептиформной активности на рутинной ЭЭГ (в течение 1 ч) не менее чем на 50 %. Дополнительными критериями являются замена терапии в ближайший месяц и эпизоды изменения поведения, сопровождавшиеся уменьшением/прекращением эпилептических приступов, в анамнезе.

Диагностические критерии синдрома Ландольта (E.S. Krishnamoorthy и соавт., 1999, 2002)

Основные критерии:

1. На основании анамнеза, данных ЭЭГ и нейровизуализации у пациента установлен диагноз «эпилепсия».
2. Остро или подостро развившееся у пациента нарушение поведения.
3. При регистрации ЭЭГ бодрствования в течение 60 мин индекс эпилептиформной активности уменьшается на 50 % и более по сравнению с ЭЭГ, зарегистрированной ранее в тех же условиях до изменения психического состояния, или отмечено полное прекращение приступов (на период не менее 1 нед).

Дополнительные критерии:

1. Изменение фармакотерапии в течение последних 30 дней.
2. Эпизоды изменения поведения, сопровождавшиеся уменьшением/прекращением эпилептических приступов, в анамнезе, связанные или не связанные с приемом АЭП.

Для установления диагноза нужны 3 основных критерия и один из дополнительных.

Изменения на электроэнцефалограмме до развития феномена насильственной нормализации

Синдром насильственной нормализации обычно встречается в тех случаях, когда на ЭЭГ до наступления терапевтического эффекта регистрируется выраженная эпилептиформная активность высокого индекса, локализация и морфология которой зависит от формы эпилепсии. Так как синдром Ландольта чаще встречается при фокальных (и чаще — височных) эпилепсиях, в этих случаях регистрируется региональная эпилептиформная активность высокого индекса (спайк, спайк—волна, острая—медленная волна), чаще в височных отведениях.

Насильственная нормализация также описана при генерализованных эпилепсиях, в том числе при идиопатической генерализованной эпилепсии (Y. Kawakami и соавт., 2015), включая и ее абсансные формы (синдром Ландольта развивался при введении этосуксимида). В этих случаях регистрируется диффузная эпилептиформная активность высокого индекса, в том числе генерализованная пик-волновая активность с частотой 3 Гц (паттерны абсансов).

Картина электроэнцефалограммы при развитии феномена насильственной нормализации

Возможна нормализация ЭЭГ или значительное (но не всегда полное) уменьшение индекса (не менее чем на 50 %, по данным E.S. Krishnamoorthy и соавт., 1999, 2002) ранее регистрируемой патологической эпилептиформной активности. На этом фоне возможны значительное увеличение представленности низкоамплитудного (до 20 мкВ) высокочастотного бета-ритма (рис. 2); резкое повышение бета-активности в целом

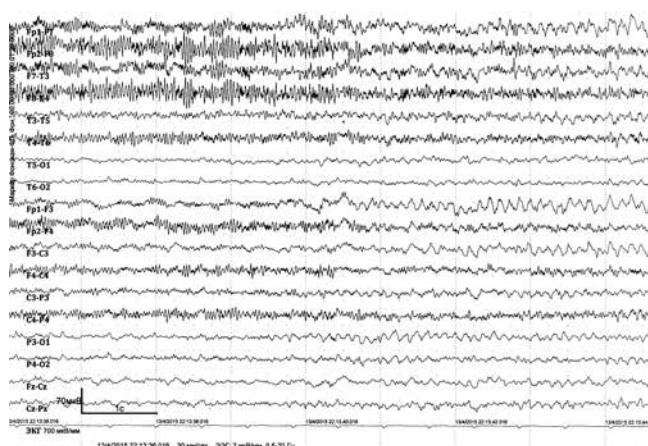


Рис. 2. «Убыстрение ритма» — увеличение представленности низкоамплитудного (до 20 мкВ) высокочастотного бета-ритма
Fig. 2. “Rhythm acceleration” — an increase in the representation of low-amplitude (up to 20 μ V) high-frequency beta rhythm

(как низко-, так и высокоамплитудного бета-ритма), что часто встречается также при шизофрении; преобладание высоко- или низкоамплитудных медленноволновых колебаний тета- и дельта-диапазона преимущественно в височных или лобных отведениях; появление альфа-ритма с перераспределением его на передние отдели. Предполагается, что в это время в лимбической системе имеет место выраженная пик-волновая активность, при этом наблюдается десинхронизация ритма по коре головного мозга (S.A. Chkhenkeli, T.Sh. Geladze, 1979; R.R. Shakarashvili, 1987; E. Oka и соавт., 1983).

В работе E. Oka и соавт. (1983) представлены данные ЭЭГ 15 пациентов с развитием психотического эпизода при эпилепсии. Феномен, подобный насильственной нормализации, в большинстве случаев являлся результатом подавления диффузной пик-волновой активности. Однако полное подавление эпилептических разрядов отмечалось не во всех случаях.

Терапия и прогноз

Тактика ведения пациента при выявлении синдрома насильственной нормализации всегда представляет большую этическую проблему, так как речь идет о высокой эффективности лечения обычно ранее тяжелых и резистентных форм эпилепсии. Синдром Ландольта всегда указывает на высокую эффективность АЭП, так как психоз (или другие психические нарушения) этого типа всегда развивается на фоне значительного урежения (полного или практически полного прекращения) эпилептических приступов. Перед врачом и пациентом (его родителями и близкими) стоит выбор между приступами или психическими нарушениями — что более непереносимо и более снижает качество жизни (T. Yamamoto и соавт., 2001). Наиболее эффективна в отношении нормализации психического состояния отмена вызвавшего психические нарушения препарата. После отмены АЭП психические нарушения исчезают в 87 % случаев (Y. Calle-López и соавт., 2019). Однако при этом эпилептические приступы возобновляются.

Если принято решение о продолжении приема эффективного препарата, возможна коррекция схемы терапии АЭП (изменение дозы препарата, введение дополнительного препарата). Изменение схемы терапии в ряде случаев приводит к улучшению (L. Berzen, 1999, M.R. Trimble, 1991; F. Anzellotti и соавт., 2014; H.L. Lee и соавт., 2023; K. Abou Khaled и соавт., 2016). При замене препарата, вызвавшего ремиссию и психические нарушения, или введении дополнительного препарата рекомендуется применять АЭП с благоприятным влиянием на психическую сферу и редко вызывающие синдром Ландольта (например, вальпроат). Еще в первых работах, посвященных синдрому

Ландольта, Р. Wolf (1994, 1991) подчеркивал, что вальпроат практически никогда не вызывает синдром Ландольта, и предлагал при первых признаках психических нарушений на фоне лечения сукцинимидами абсансных форм эпилепсии отменять этосуксимид и переходить на терапию вальпроатом; при необходимости, для коррекции психических нарушений автор рекомендовал применять нейролептики и препараты бензодиазепинового ряда. Если отмена препарата не приводит к уменьшению выраженности проявлений насильственной нормализации, назначается симптоматическая терапия, направленная на устранение психических нарушений. Большинство больных отвечают на терапию антипсихотическими препаратами; при этом рекомендовано применение минимально возможных доз нейролептиков и курсов минимальной продолжительности (G.H. Banwari и соавт., 2013).

Однако Т. Yamamoto и соавт. (2001) считают, что вопрос об отмене АЭП, вызвавшего развитие феномена насильственной нормализации, остается спорным. Врач и семья должны принять совместное решение о том, какая ситуация (приступы или проявления насильственной нормализации) является более благоприятной для пациента и семьи в каждом конкретном случае.

Необходимость в приеме психотропных препаратов (главным образом, нейролептиков, иногда в комбинации с антидепрессантами и бензодиазепиновыми препаратами) возникает (при значительной выраженности психических нарушений): 1) при сохранении психических нарушений после отмены причинного АЭП; 2) если пациент или семья делает выбор продолжать прием высокоэффективного АЭП; 3) если синдром насильственной нормализации возник в результате хирургического лечения.

Выбор нейролептика проводится с учетом возможных взаимодействий с АЭП, механизма действия и ПЭ, а также риска провокации приступов при эпилепсии (B. de Toffol и соавт., 2020). По мнению B. de Toffol и соавт. (2020), оптимально применение новых антипсихотиков с минимально выраженными двигательными нарушениями в качестве ПЭ, в том числе препаратом первого выбора может быть рисперидон, имеющий низкий риск лекарственных взаимодействий и провокации приступов эпилепсии, с низкой стартовой дозой и медленной титрацией. В отдельных случаях возможно применение клозапина.

По данным обзора Y. Yan и соавт. (2022), в литературе рассматриваются следующие основные методы лечения синдрома насильственной нормализации: 1) уменьшение дозы и отмена препарата (L. Carazo Barrios и соавт., 2020; A. Topkan и соавт., 2016; Y. Kawakami и соавт., 2015; B. Clemens, 2005; A.L. Green и соавт., 2016); 2) психотропная терапия для коррекции психических

нарушений (галоперидол, рисперидон) (L. Carazo Barrios и соавт., 2020; S. Apar Mangion и соавт., 2017; G.H. Banwari и соавт., 2013); 3) применение электросудорожной терапии (A.L. Green и соавт., 2016).

По данным обзора Y. Calle-López и соавт. (2019) 193 случаев (77 случаев описаны подробно), с целью уменьшения выраженности психических нарушений в рамках синдрома Ландольта применялись отмена причинного АЭП (47 %), снижение дозы причинного АЭП (25 %); нейролептики применялись в большинстве случаев (73 %). В результате частичный контроль симптомов психических нарушений был достигнут у 35 %, полное исчезновение психических нарушений — у 65 % пациентов. Психические симптомы прекратились: при синдроме Ландольта, вызванном АЭП, после отмены причинного АЭП — в 87 % случаев (!); при синдроме Ландольта после хирургического лечения — в 28,5 % случаев.

Таким образом, наиболее эффективна в коррекции психических расстройств отмена причинного АЭП — значительно более эффективна, чем применение нейролептиков. Поэтому прогноз при синдроме Ландольта, вызванном приемом АЭП, значительно лучше, чем в случаях после хирургического лечения.

Авторы из Кореи (H. Lee и соавт., 2023) представили случай, демонстрирующий эффективность коррекции терапии (уменьшение дозы топирамата, введение вторым препаратом ламотриджина) в коррекции психических нарушений в рамках синдрома Ландольта у взрослого пациента. Авторы описали случай пациента 41 года с резистентной к терапии эпилепсией после черепно-мозговой травмы (15 лет назад). Дебют эпилепсии имел место 14 лет назад (на момент написания статьи). Приступы билатеральные судорожные, во сне; без предвестников. Частота — 4–5 в месяц. В анамнезе психические заболевания отсутствовали, однако после черепно-мозговой травмы эпизодически отмечались проявления депрессии и импульсивного поведения.

Магнитно-резонансная томография: последствия черепно-мозговой травмы, поражение правой лобной доли. Электроэнцефалография: региональная эпилептиформная активность в правой лобной области (частые комплексы пик–волна). Фенитоин, вальпроат — без эффекта.

При введении топирамата в монотерапии (титрация в течение 2 мес до 200 мг/сут) отмечены ремиссия приступов и развитие психоза (через 3 нед после прекращения приступов — проявления дисфории, агрессия по отношению к матери, сексуальный бред по отношению к медсестре, раздражение в ответ на инструкции медицинского персонала). Ухудшение симптомов в течение месяца.

На электроэнцефалограмме эпилептиформная активность на фоне приема топирамата отсутствовала.

Курс нейролептиков и антидепрессантов (галоперидол, кветиапин, эсциталопрам) и коррекция АЭП (снижение дозы топирамата до 100 мг/сут, введение вторым препаратом ламотриджина в дозе 200 мг/сут) привели к стабилизации и нормализации психического состояния, редкие приступы сохранялись с частотой 2–3 раза в год. Период катamnестического наблюдения — 10 лет.

Авторы из Бейрута (К. Abou Khaled и соавт., 2016) описали случай развития синдрома насильственной нормализации у взрослого пациента (21 года) при приеме лакосамида и улучшение психических нарушений при снижении дозы данного препарата в комбинации с психотропной терапией.

В 7 лет пациент был оперирован по поводу краниофарингеомы, проведена установка вентрикулоперитонеального шунта.

Дебют эпилепсии с эпилептического статуса, в дальнейшем отмечено несколько типов приступов: фокальные с дисfazией, фокальные с нарушением сознания, билатеральные тонико-клонические, ночные приступы с нарушением сознания. Наблюдалось ухудшение когнитивных функций, в том числе памяти, речи, внимания.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография: диффузные кальцинаты, преимущественно в лобно-височных областях с 2 сторон.

Получал вальпроат, леветирацетам, топирамат, фенитоин. Отмечалась резистентность к терапии. После установки стимулятора блуждающего нерва пациент стал более активным, улучшилось общение, однако приступы продолжались.

В 2013 г. многократно госпитализирован в связи с эпизодами эпилептического статуса, несмотря на высокие дозы леветирацетама, топирамата, фенитоина, вальпроата и клоназепама.

На электроэнцефалограмме от апреля 2014 г. регистрировалось битемпоральное дельта-замедление, больше слева, с включением эпилептиформной активности.

В мае 2014 г. в терапию введен лакосамид в дозе 100 мг 2 раза в день. Вальпроат был отменен в связи с выраженной сонливостью. Приступы полностью прекратились.

Через 2 нед после введения лакосамида родители пациента отметили агрессивность и странное поведение. Отмечены зрительные галлюцинации, разговаривал сам с собой или с воображаемыми людьми, совершал действия с воображаемыми предметами, например бросал невидимый мяч. Неадекватный смех, параноидный бред (по отношению к матери и соседям).

В сентябре 2014 г. при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) отмечены значительное улучшение основного ритма (8 Гц)

и уменьшение дельта-замедления в левой височной области. Зарегистрирован эпизод галлюцинаций, не сопровождающийся эпилептиформной активностью.

По назначению психиатра введен рисперидон в дозе 0,5 мг/сут. Доза лакосамида уменьшена до 50 мг/сут, через 2 нед отмечено уменьшение психических нарушений.

В ноябре 2014 г. продолжались редкие приступы, редкие зрительные галлюцинации, улучшение поведения. Постепенно отмечена стабилизация состояния. ЭЭГ: повышение индекса эпилептической активности, однако улучшение по сравнению с ЭЭГ до введения лакосамида.

Представляем собственные наблюдения феномена насильственной нормализации, зарегистрированного у наших пациентов.

Клинический случай 1

Пациент С., 2004 г. р., 21 год. Диагноз: генетическая фокальная эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *DEPDC5* (G40.8). Этиология: мутация в гене *DEPDC5*; подозрение на фокальную кортикальную дисплазию левой височной доли.

Приступы: эпилептические спазмы (в анамнезе); фокальные, версивные влево, с жестовыми автоматизмами слева и ороалиментарными автоматизмами; билатеральные судорожные приступы.

Дебют приступов в возрасте 5 мес (эпилептические спазмы; серийные). При введении вальпроата приступы прекратились на 3-й день. Приступный период 3 нед. Ремиссия с 6 мес до 9 лет (с 6 до 9 лет — без лечения, вальпроат был отменен в 6,5 года).

Развитие пациента соответствовало возрасту.

С 9 лет — дебют фокальных версивных приступов (в виде поворота глаз и головы влево с дальнейшим поворотом корпуса влево, длительностью несколько секунд).

С весны 2019 г. данные приступы трансформировались в билатеральные судорожные (медленное оседание, нарушение сознания, общие подергивания, эпизодически жестовые автоматизмы слева, ороалиментарные автоматизмы), длительностью 1,0–1,5 мин, проходили самостоятельно. Преимущественно в утренние часы, после сна. Частота приступов — до 3 в месяц.

Приступы прекратились с июля 2020 г. (в возрасте 16 лет) после введения карбамазепина (Финлепсин ретард). С конца ноября 2020 г. появились признаки депрессии и психоза (бред и галлюцинации). В том числе отмечались бредовые идеи преследования и воздействия, насильственного мышления; пациент считал, что «его сглазили», «им управляют через мобильный телефон», «его мозг изучают». Был консультирован психиатром и госпитализирован в психиатрическое отделение. Длительно получал лечение нейролептиками (трифтазин, оланзапин и др.). В связи с психическими нарушениями пациент вынужден был прервать обучение в колледже.

Карбамазепин (Финлепсин) был в дальнейшем постепенно отменен в апреле 2021 г., признаки психоза сохранялись. 3 мая 2021 г. зарегистрирован эпилептический приступ. Далее приступы отсутствовали на фоне монотерапии вальпроатом (Депакин) до ноября 2021 г.

В ноябре 2021 г. в больнице пациент перенес коронавирусную инфекцию с последующим быстрым улучшением психического состояния, выписан из стационара без психотропной терапии. В течение нескольких месяцев сохранялась нормализация психического состояния без психотропной терапии. Родители и пациент не отмечали продуктивной симптоматики в первые 3 мес 2022 г., при этом эпилептические билатеральные судорожные приступы продолжались с частотой до 2 раз в месяц.

С ноября 2021 г. зарегистрировано 3 эпизода непроизвольного мочеиспускания ночью. В ноябре и декабре 2021 г. зарегистрировано 2 отчетливых приступа при пробуждении (поворот головы влево, билатеральный судорожный приступ, без непроизвольного мочеиспускания, с последующим сном, длительность приступа менее 2 мин).

С апреля 2022 г. на фоне введения лакосамида и отсутствия приступов возобновились психотические проявления (бред и галлюцинации), возобновлена терапия оланзепином.

Последний приступ развился 22 декабря 2022 г. на фоне изменения терапии (перехода с лакосамида на ламотриджин) — билатеральный судорожный приступ длительностью 2 мин, с последующим сном.

Пациент длительно принимает оланзепин по назначению психиатра.

В настоящее время отмечена стабилизация психического состояния. Пациент продолжил обучение в колледже.

Результаты обследования:

При ориентировочном тестировании когнитивных нарушений у пациента не выявлено.

Генетические исследования (полное секвенирование экзона, «Геномед»): выявлена гетерозиготная мутация в гене DEPDC5 (ассоциированная с семейной фокальной эпилепсией с переменными фокусами, тип наследования — аутосомно-доминантный, OMIM: 614191).

При исследовании родителей по Сенгеру («Геномед») данная мутация выявлена у отца и отсутствует у матери. У отца — эпилептические приступы с блет, получает АЭП.

Высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (май 2021 г., центр Пирогова): картина может соответствовать фокальной кортикальной дисплазии левой височной доли.

Ночной ВЭМ (июль 2020 г.; до развития психоза): редукция альфа-ритма слева. Редукция сонных веретен слева. Продолженное региональное замедление по левым задневисочным отведениям, в ряде случаев с захватом всего заднего региона, реже с распространением на передние отделы слева. В структуре дельта-замедления регистрируются высокоамплитудные острые волны и пик-волновые комплексы. Эпизодически замедление принимает латерализованный характер, распространяясь на всю левую гемисферу. Пик-волновая активность преобладает в левых задних отведениях. Указанные изменения регистрируются в бодрствовании и во сне (рис. 3).

На фоне развития феномена насильственной нормализации отмечалась нормализация ЭЭГ, которая сохраняется до настоящего времени. Последний ВЭМ (26–27.11.2024, Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки): основная активность в пределах нормы.

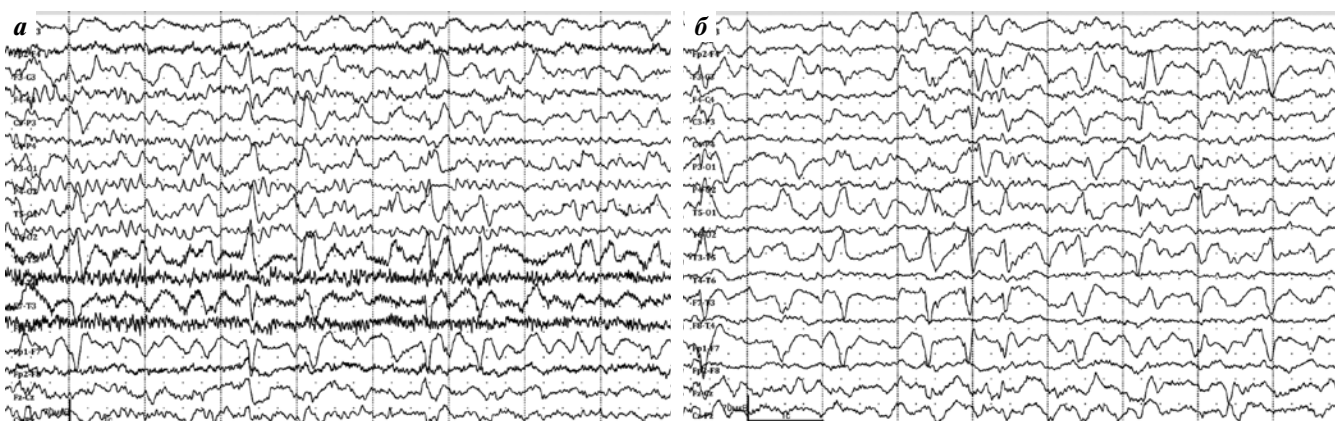


Рис. 3. Характерные электроэнцефалографические изменения у пациента С. до развития феномена насильственной нормализации: продолженное региональное замедление с акцентом в левой височной области. В структуре дельта-замедления регистрируется эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных острых волн и комплексов острая—медленная волна. Указанные изменения регистрируются в бодрствовании (а) и во сне (б)

Fig. 3. Characteristic electroencephalographic changes in patient S. before the development of the forced normalization phenomenon: continued regional slowing with an emphasis on the left temporal region. The structure of delta slowing includes epileptiform activity in the form of high-amplitude sharp waves and sharp-slow wave complexes. These changes are recorded during wakefulness (a) and sleep (b)

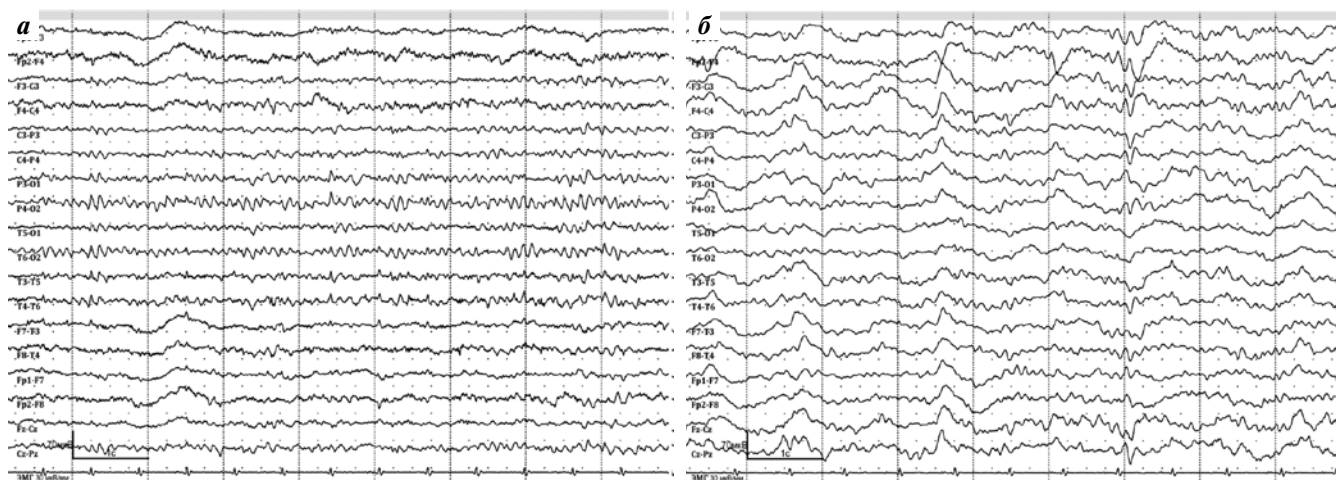


Рис. 4. Нормализация электроэнцефалограммы бодрствования (а) и сна (б) у пациента С. после развития феномена насильственной нормализации: типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано в бодрствовании и во сне

Fig. 4. Normalization of the electroencephalogram of wakefulness (a) and sleep (b) in patient S. after the development of the forced normalization phenomenon: typical epileptiform activity was not recorded in wakefulness and sleep

В бодрствовании эпилептиформная активность отсутствует. Физиологические паттерны сна сохранены. Во сне регистрируется периодическое региональное тета-замедление в левой (реже — в правой) височной области независимо. Типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано в бодрствовании и во сне (рис. 4).

В настоящее время получает вальпроат 2000 мг/сут + ламотриджин 200 мг/сут.

Заключение: данный клинический случай демонстрирует развитие шизофреноподобного психоза в рамках синдрома насильственной нормализации при введении в схему лечения карбамазепина с высоким терапевтическим эффектом (прекращение приступов и блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ) у пациента 16 лет с нормальным развитием, фокальной эпилепсией сочетанной (структурно-генетической) этиологии. В связи с развитием психоза пациент был вынужден приостановить обучение в колледже, проходил длительное стационарное лечение нейролептиками. На фоне коррекции лечения (в настоящее время принимает вальпроат + ламотриджин) психическое состояние стабилизировалось, пациент продолжил обучение, приступы очень редкие; в настоящее время сохраняется ремиссия приступов с декабря 2022 г.

Особенность данного случая не только в редкой этиологии эпилепсии (сочетание унаследованной мутации в гене *DEPDC5* и фокальной кортикальной дисплазии левой височной доли), но также и в том, что психоз был вызван карбамазепином — препаратом, не имеющим пропсихотических свойств, с благоприятным влиянием на психическую сферу и настроение и не вызывающим психоз в качестве ПЭ терапии, по данным литературы.

Клинический случай 2

Пациент А., 2005 г. р. (в настоящее время — 20 лет).

В течение многих лет (с 2006 по 2023 г.) находился под наблюдением в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки с диагнозом: синдром Леннокса—Гастро 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. Дебют эпилептических приступов в 3,5 мес.

Задержка развития стала заметной с 6 мес; далее выраженное отставание в развитии; выраженные когнитивные нарушения.

В течение многих лет отмечались ежедневные многократные приступы. Получал многочисленные комбинации АЭП — без существенного эффекта.

В марте 2016 г. в возрасте 19 лет эпилептические приступы отсутствовали в течение нескольких месяцев после введения в схему лечения руфинамида в дозе 800 мг/сут (с одновременной отменой вальпроата) в сочетании с ранее принимаемым 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, приводящих к падению и травматизации. Однако прекращение приступов после введения руфинамида сопровождалось развитием психоза, с нашей точки зрения, как проявления феномена насильственной нормализации (постоянный крик, отказ от общения, психомо-

торное 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 пациента отмечалось абсолютно резистентное течение эпилепсии с сохранением ежедневных приступов на фоне приема различных комбинаций АЭП. В описываемом случае при обратной замене руфинамида на вальпроат психическое состояние пациента нормализовалось, однако приступы возобновились и до настоящего времени продолжают ежедневно.

В дальнейшем был получен временный терапевтический эффект при приеме перампнела, что тоже сопровождалось агрессией и возбуждением. Данное состояние также можно расценить как проявление насильственной нормализации. Однако перампнел был быстро отменен в связи с ухудшением психического состояния пациента.

И ранее, в периоды регулярного продолжения приступов, родители пациента отмечали, что при уменьшении числа и тяжести приступов психическое состояние ребенка временно ухудшалось: «Если у него нет сильного утреннего приступа, то он очень нервный, беспокойный и не знает, куда себя деть».

При магнитно-резонансной томографии выявлена распространенная кортикальная дисплазия, предположительно Ia типа, правой гемисферы, преимущественно лобной доли.

Характерная для пациента электроэнцефалографическая картина, наблюдающаяся в течение последних лет и зарегистрированная при ВЭМ (3–4.04.2023), анализ результатов которого проводился на последней консультации в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в 2023 г.: замедление основной активности фона. Периодическое региональное замедление по правым височным отведениям. Региональная эпилептиформная активность по правым височным отведениям с периодической латерализацией на всю правую гемисферу. Короткие диффузные билатерально-асинхронные разряды, а также билатерально-синхронные разряды, захватывающие преимущественно задние кортикальные отведения. Продолжительность диффузных разрядов до 8 с. Индекс эпилептиформной активности в бодрствовании средний. Во сне нарастает индекс диффузной низкосинхронизированной пик-волновой активности в сочетании с эпизодами уплощения ритма. Наличие разрядов диффузной пароксизмальной быстро-волновой активности (GPFA). Индекс эпилептиформной активности во сне крайней высокий (рис. 5).

Данные ЭЭГ в периоды насильственной нормализации на фоне приема руфинамида и — в дальнейшем — перампнела отсутствуют, так как в эти периоды электроэнцефалография не проводилась. Можно лишь предпола-

гать выраженное снижение индекса эпилептиформной активности в данные периоды.

Заключение: у пациента А. со структурной формой тяжелой эпилептической энцефалопатии, выраженным отставанием в развитии и резистентностью к терапии многочисленными комбинациями АЭП за длительный период наблюдения (в течение 17 лет) дважды зарегистрированы проявления феномена насильственной нормализации (прекращение приступов и проявления психоза) при введении в схему терапии руфинамида и далее — перампнела. При отмене данных препаратов психическое состояние пациента нормализовалось, однако это сопровождалось возобновлением приступов. Но и ранее, в периоды регулярного продолжения приступов, родители пациента отмечали, что при уменьшении числа и тяжести приступов психическое состояние ребенка временно ухудшалось. Хотя пациент является кандидатом для пре-хирургического обследования (при магнитно-резонансной томографии выявлена распространенная кортикальная дисплазия, предположительно Ia типа, правой гемисферы, преимущественно лобной доли), с учетом данных анамнеза возникает опасение о значительном повышении риска развития стойких психических нарушений в результате успешного хирургического лечения.

Однако в настоящее время риск развития стойких психических нарушений у таких пациентов не определен, и, вероятно, определение риска данных нарушений после успешного хирургического лечения эпилепсии может стать объектом будущих исследований.

Интересно, что замена схемы лечения с отменой ранее принимаемого вальпроата также была описана авторами из Бейрута у взрослого пациента, у которого синдром Ландольта развился при введении лакосамида (К. Abou Khaled и соавт., 2016). Можно предполагать, что в данных случаях вальпроат, не оказывая выраженного терапевтического эффекта при эпилепсии, сдерживал проявление психических нарушений, вызывая некоторую стабилизацию.

Клинический случай 3

Пациент В., 1992 г. р. (в настоящее время — 32 года). Диагноз: структурная фокальная эпилепсия (G40.2). Этиология: фокальная кортикальная дисплазия правой лобной области, преимущественно инсулярная зона.

Приступы гипермоторные, фокальные с автоматизмами, билатеральные судорожные. Дебют приступов с 4 лет.

Частота приступов составляла до 10 в месяц, постоянно; отмечалась резистентность к терапии (получал комбинацию из 3 АЭП: окскарбазепин + лакосамид + клобазам).

Ночной ВЭМ (до операции, 2009 г.): выраженная высокоамплитудная региональная эпилептиформная

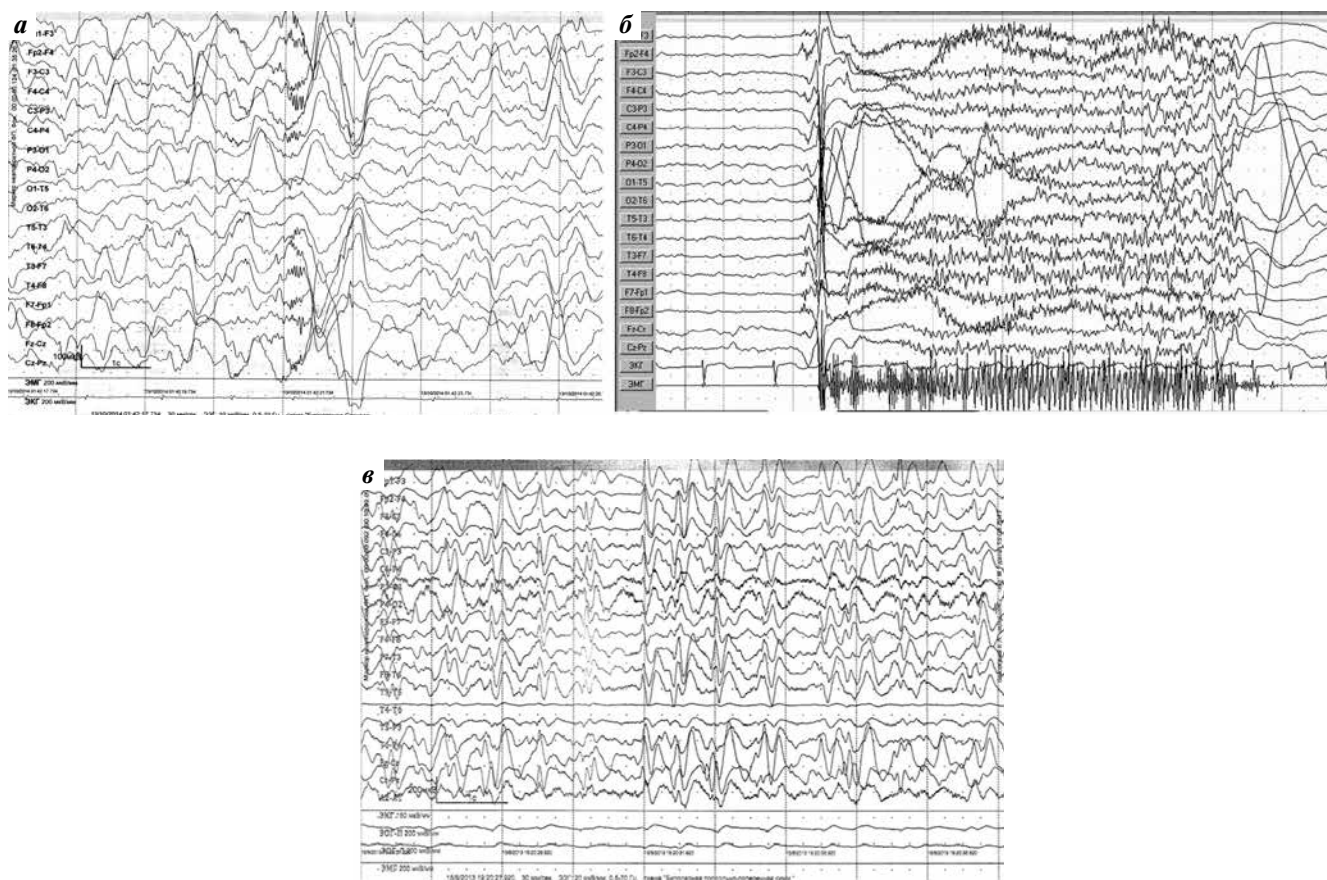


Рис. 5. Характерные электроэнцефалографические изменения у пациента А. Мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом в сочетании с медленными диффузными разрядами в виде комплексов острая—медленная волна (а). Большинство диффузных разрядов имеют феномен вторичной билатеральной синхронизации, начинаются из правой височной области. Зарегистрированы электроэнцефалографические паттерны эпилептических спазмов (б) и атипичных абсансов (в)

Fig. 5. Characteristic electroencephalographic changes in patient A. Multiregional epileptiform activity with a high index combined with slow diffuse discharges in the form of sharp-slow wave complexes (a). Most of the diffuse discharges have a phenomenon of secondary bilateral synchronization, originating from the right temporal region. Electroencephalographic patterns of epileptic spasms (b) and atypical absences (c) were recorded

активность, представленная в виде острых волн и комплексов острая—медленная волна, по правым лобным отведениям (рис. 6). ВЭМ (после операции, 2015 г.): редкие острые волны в структуре периодического регионального замедления по правым лобным отведениям (рис. 7). При некоторых ВЭМ (2017–2018 гг.) эпилептиформная активность отсутствовала.

До операции: эпизодически апатия, эпизодически получал rispидон, тенденция к повышению массы тела. Однако пациент увлекался живописью, много рисовал, и его работы были интересными и, безусловно, талантливыми. Пациент имел нормальный интеллект.

В связи с продолжающимися на фоне приема комбинации АЭП регулярными приступами проведено 2 операции (фокальная кортикальная резекция в Германии в 2010 г., затем во Франции (Гренобль) в 2013 г. в связи с недостаточным эффектом первой операции).

Клиническая ремиссия сохраняется с июня 2013 г. после успешной повторной операции. Если до операции пациент прекрасно рисовал, проводились его персональные выставки, после операции он стойко утратил интерес и способность к рисованию и многие другие интересы; отмечены проявления психоза, агрессивное поведение, депрессивные симптомы, в дальнейшем – апатия; некоторая стабилизация достигнута при приеме нейролептиков в комбинации с антидепрессантами. В том числе получал рисперидон (Рисполепт) в дозе 8 мг/сут и арипипразол (Зилакса) 5 мг/сут. Регулярно находился под наблюдением психиатра.

При последней консультации в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки/Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в июле 2021 г. в возрасте 28 лет сохраняется стойкая длительная ремиссия приступов.

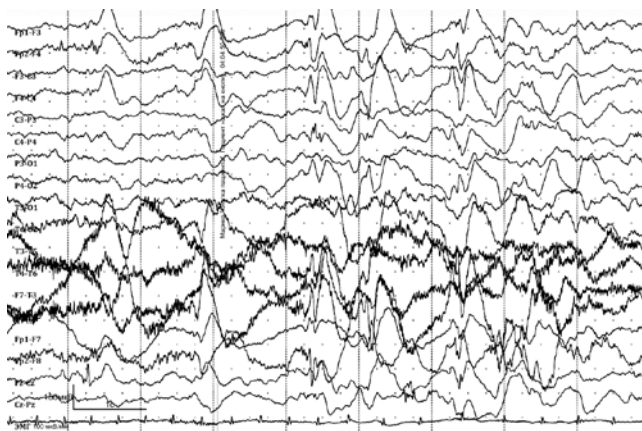


Рис. 6. Пациент В. Ночной видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (до операции, 2009 г.): выраженная высокоамплитудная региональная эпилептиформная активность, представленная в виде острых волн и комплексов острая—медленная волна, по правым лобным отведениям

Fig. 6. Patient V. Night videoelectroencephalographic monitoring (before surgery, 2009): pronounced high-amplitude regional epileptiform activity, presented in the form of sharp waves and sharp-slow wave complexes, in the right frontal leads

В неврологическом статусе: сухожильная анизо-рефлексия ($S > D$). Других очаговых симптомов не выявлено.

По данным ВЭМ (июль 2021 г.): периодическое региональное замедление по правым лобно-центральному отведениям. Единичные острые волны и низкоамплитудные пик-волновые комплексы по правым центрально-теменным отведениям. Эпилептиформная активность существенно не нарастает во сне.

В настоящее время получает окскарбазепин (Трилептал) 300 мг утром и 300 мг вечером (600 мг/сут), рисперидон (Рисполепт), назначенный психиатром, в дозе 4 мг утром и 4 мг вечером.

Масса тела пациента — 150 кг. Не учится, не работает, ничем не интересуется, не рисует. Во время консультации постоянно беспокойно ходит по кабинету. Дома в основном играет в компьютерные игры. По хозяйству не помогает.

Тем не менее родители пациента считали, что отсутствие тяжелых судорожных приступов — большое облегчение, и не жалели о проведенной операции.

Заключение: особенность данного клинического случая состоит в том, что синдром насильственной нормализации развился в результате успешного хирургического лечения. Несмотря на прием 2 нейролептиков, качество жизни пациента значительно снизилось, и он утратил способность и интерес к творчеству (рисование), хотя приступы, ранее значительно снижавшие качество жизни пациента и семьи в целом, после операции и до настоящего времени отсутствуют.

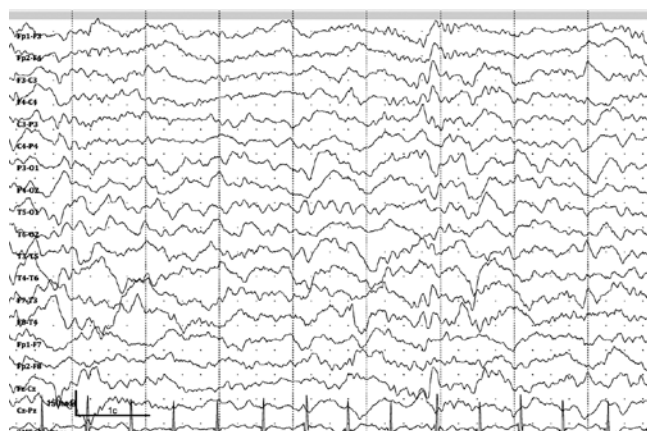


Рис. 7. Пациент В. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (после операции, 2015 г.): редкие острые волны в структуре периодического регионального замедления по правым лобным отведениям

Fig. 7. Patient V. Videoelectroencephalographic monitoring (postoperatively, 2015): rare sharp waves in the structure of periodic regional slowing in the right frontal leads

Выводы

С нашей точки зрения, перспективными направлениями дальнейших исследований могут быть: 1) выделение факторов риска и группы риска по развитию синдрома насильственной нормализации среди пациентов, планирующих хирургическое лечение; 2) изучение феномена насильственной нормализации у младенцев и детей раннего возраста с тяжелыми эпилептическими энцефалопатиями.

Также были бы важными уточнение патогенеза синдрома Ландольта и поиск путей сохранения ремиссии при нормализации психического состояния. В том числе гипотеза о снижении уровня дофамина при приеме вальпроата (Н.А. Шнайдер и соавт., 2025) может объяснить как благоприятный эффект вальпроата при развитии синдрома Ландольта (возможно, и других психозов при эпилепсии), на что указывал еще Р. Wolf в ранних работах, так и случаи развития психоза (возникшие в качестве одного из факторов на фоне отмены вальпроата), в том числе и по феномену насильственной нормализации, описанные в литературе и наблюдаемые в нашей клинической практике.

Информирование врачей о возможности развития синдрома Ландольта имеет важное практическое значение, так как синдром, вероятно, встречается чаще, чем распознается, и часто недооценивается и не диагностируется своевременно. Между тем, знание о возможности данного осложнения медикаментозной терапии эпилепсии позволяет своевременно отменить причинный препарат, что прерывает прогрессирование психи-

ческих нарушений и способствует стабилизации психического состояния (B. de Toffol и соавт., 2020).

В настоящее время проблема феномена насильственной нормализации вызывает больше вопросов,

чем имеет ответов. И спустя более 1000 лет после первого описания данный феномен по-прежнему остается загадкой для клиницистов (G.H. Banwari и соавт., 2013).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калинин В.В. Психиатрические проблемы эпилептологии и психиатрии. Социальная и клиническая психиатрия 2003;(3):5–11. Kalinin V.V. Psychiatric problems of epileptology and psychiatry. Socialnaya i klinicheskaya psikiatriya = Social and Clinical Psychiatry 2003;(3):5–11. (In Russ.).
2. Киссин М.Я., Маркин А.В. Эпилепсия с коморбидными психическими расстройствами. Возможности сультама. Вестник эпилептологии 2024;86–96. Kissin M.Ya., Markin A.V. Epilepsy with comorbid mental disorders. Possibilities of sultimame. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2024;86–96. (In Russ.).
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):7–33. Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A. Formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (literature review and descriptions of clinical cases). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):7–33. (In Russ.).
4. 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: 10.17650/2073-8803-2023-18-4-8-25 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: 10.17650/2073-8803-2023-18-4-8-25
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Маркин А.В. Эффективность и переносимость сультама в лечении эпилепсии: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2024;19 (1):25–40. DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40 Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A., Markin A.V. Efficacy and tolerability of sultiyame in the treatment of epilepsy: a literature review. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024; 19(1):25–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40
6. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Возникновение феномена насильственной нормализации в рамках психотических изменений у больных с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;7:72–4. Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. The emergence of the phenomenon of forced normalization in the context of psychotic changes in patients with epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakov = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov 2004;7:72–4. (In Russ.).
7. 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 therapy. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.).
8. Шнайдер Н.А., Гречкина В.В., Киссин М.Я., Насырова Р.Ф. Вальпроат-индуцированные нарушения метаболизма дофамина и развитие вальпроат-индуцированного паркинсонизма: новый взгляд на профилактику и диагностику. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2025;59(2):40–51. DOI: 10.31363/2313-7053-2025-2-951 Schnayder N.A., Grechkina V.V., Kissin M.Ya., Nasyrova R.F. Valproate-induced disturbances of dopamine metabolism and the development of valproate-induced parkinsonism: a new look at prevention and diagnosis. Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M. Bekhtereva = Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology 2025;59(2):40–51. (In Russ.). DOI: 10.31363/2313-7053-2025-2-951
9. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с. Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. 1. Ed. by K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. 912 p. (In Russ.).
10. Abdoh M., Mersfelder T.L., Melgar T.A. Psychosis induced by zonisamide: a case report and review of the literature. Am J Ther 2014;21(1):e15–6.
11. Abou Khaled K., Khoury J., Macaron G., Richa S. Forced normalization and psychosis following use of lacosamide. Seizure 2016;41:96–9.
12. Adachi N., Fenwick P., Akanuma N. et al. Increased frequency of psychosis after second-generation antiepileptic drug administration in adults with focal epilepsy. Epilepsy Behav 2019;97:138–43.
13. Akman C.I., Goodkin H.P., Rogers D.P., Riviello J.J.Jr. Visual hallucinations associated with zonisamide. Pharmacotherapy 2003;23(1):93–6. DOI: 10.1592/phco.23.1.93.31911
14. 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.
15. Alsaadi T., El Hammasi K., Shahrour T.M. et al. Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: a cross-sectional study. Epilepsy Behav 2015;52(Pt A):194–9.
16. Amir N., Gross-Tsur V. Paradoxical normalization in childhood epilepsy. Epilepsia 1994;35:1060–4. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02555.x
17. Andermann L.F., Savard G., Meencke H.J. et al. Psychosis after resection of ganglioglioma or DNET: evidence for an association. Epilepsia 1999;40(1):83–7. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb01992.x
18. Anzellotti F., Franciotti R., Zhuzhuni H. et al. Nonepileptic seizures under levetiracetam therapy: a case report of forced normalization process. Neuropsychiatr Dis Treat 2014;10:959–64. DOI: 10.2147/NDT.S60089
19. Apap Mangion S., Rugg-Gunn F. Development of forced normalisation psychosis with ethosuximide. BMJ Case Rep 2017;2017. DOI: 10.1136/bcr-2017-220838
20. Banwari G.H., Parmar C.D., Kandre D.D. Alternative psychosis – is it a defined clinical entity? Indian J Psychol Med 2013;35(1):84–6. DOI: 10.4103/0253-7176.112213

21. Ben-Menachem E. Mechanism of action of vigabatrin: correcting misperceptions. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;(192):5–15. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01596.x
22. Berzen L., *Epilepsy and Psychosis*. Vancouver: University of British Columbia, 1999.
23. Brigo F. Not only Struwwelpeter: Heinrich Hoffmann (1809–1894) and his thoughtful observations on epilepsy. *Epilepsy Behav* 2021;123:108268. DOI: 10.1016/j.yebeh
24. Brigo F., Tezzon F., Nardone R. Forced normalization and antiepileptic drugs interacting with glutamatergic neurotransmission: caution is needed. *J Neurol Sci* 2017;379:14, 15. DOI: 10.1016/j.jns.2017.05.032
25. Brodie M.J., Besag F., Ettinger A.B. et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression: an evidence-based review. *Pharmacol Rev* 2016;68(3):563–602. DOI: 10.1124/pr.115.012021
26. Brückner K.E. Cognitive and Psychological Side Effects of Antiepileptic Drugs 2020/*Epilepsy – Update on Classification, Etiologies, Instrumental Diagnosis and Treatment*. Ed. by S. Misciagna. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/73878>.
27. Calle-López Y., Ladino L.D., Benjumea-Cuatas V. et al. Forced normalization: a systematic review. *Epilepsia* 2019;60:1610–8. DOI: 10.1111/epi.276
28. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R. et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: systematic review and network meta-analyses. *Pharmacotherapy* 2016;36(12):1255–71. DOI: 10.1002/phar.1855
29. Carazo Barrios L., Martin G.G., Godoy J.R. et al. Forced normalization: case series from a Spanish Epilepsy Unit. *Seizure* 2020;81:132–7.
30. Chaibi I., Bouchatta O., Bennis M., Ba-M’hamed S. Bidirectional effects of Topiramate on anterior cingulate cortex region related aggressive behavior. *Neurosci Lett* 2020;737:135307. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135307. Eub 2020 Aug 15. PMID: 32810566.
31. Chen B., Choi H., Hirsch L.J. et al. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;76:24–31. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.08.039
32. Chen B., Detyniecki K., Choi H. et al. Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21(3):441–9.
33. Charles C.L., Stoesz L., Tollefson G. Zonisamide induced mania. *Psychosomatics* 1990;2:214–7.
34. Chatzistefanidis D., Karvouni E., Kyritsis A.P. et al. First case of lacosamide-induced psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36:27, 28.
35. Chien J. Ethosuximide-induced mania in a 10-year-old boy. *Epilepsy Behav* 201;21(4):483–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.05.004
36. Chkhikeli S.A., Geladze T.S. Forced normalization EEG phenomenon and several mechanisms of psychopathologic symptoms in epileptic patients. *Zh Nevropatol Psikhiatr* 1979;79:680–5.
37. Clemens B. Forced normalisation precipitated by lamotrigine. *Seizure* 2005;14(7):485–9.
38. Davico C., Canavese C., Vittorini R. et al. Anticonvulsants for psychiatric disorders in children and adolescents: a systematic review of their efficacy. *Front Psychiatry* 2018;9:270.
39. De Jorio P.L., Pugliese L., Morocutti C. Contribution to the knowledge of phenomenon of the so-called “forced normalization of Landolt” in epileptic psychoses. *Riv Neurobiol* 1965;11:285–94.
40. De Toffol B. Epilepsy and psychosis. *Rev Neurol* 2024;180:298–307.
41. De Toffol B., Adachi N., Kanemoto K. et al. Interictal psychosis of epilepsy. *Encephale* 2020;46(6):482–92. DOI: 10.1016/j.encep.2020.04.014
42. Devinsky O. Interictal behavioral changes in epilepsy. In: *Epilepsy and Behavior*. New York: Wiley-Liss, 1991. Pp. 1–21.
43. Diamox. Medication Guide. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/008943s052,009388s0381bl.pdf.
44. Dinkelacker V., Dietl T., Widman G. et al. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav* 2003;4(5):537–47. DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.07.008
45. Esang M., Kotapati V.P., Ahmed S. Phenytoin augmentation of levetiracetam treatment: a case of forced normalization with emergence of psychosis. *Cureus* 2018;10(4):e2432. DOI: 10.7759/cureus.2432
46. Ettinger A.B., LoPresti A., Yang H. et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia* 2015;56(8):1252–63. DOI: 10.1111/epi.13054
47. Faught E., Ayala R., Montouris G.G. et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774–9.
48. Fröscher W., Steinert T. Alternative psychoses and forced normalization after seizure control by anticonvulsants with special consideration of the new anticonvulsants. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2019. DOI: 10.1055/a-0820-3345
49. Fujiwara Y., Iwata T., Terayama T. et al. Perampanel-associated exacerbation of de novo psychosis and lateralized rhythmic delta activity: a case report. *PCN Rep* 2025;4(3):e70208. DOI: 10.1002/pcn5.70208
50. Gatson T.N., Freemont O.A., Coleman R.L. et al. Vigabatrin (Sabril) for the treatment of refractory complex focal seizures in adults: pharmacologic and clinical considerations. *Cureus* 2023;15(10):e46414. DOI: 10.7759/cureus.46414
51. Gobbi G., Giovannini S., Boni A. et al. Catatonic psychosis related to forced normalization in a girl with Dravet’s syndrome. *Epileptic Disord* 2008;10:325–9.
52. Gram L., Larsson O.M., Johnsen A., Schousboe A. Experimental studies of the influence of vigabatrin on the GABA system. *Brit J Clin Pharmacol* 1989;27(Suppl 1):13–7. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1989.tb03455.x
53. Green A.L., Harmon P.H., Boyer F.A. et al. Forced normalization’s converse as nature’s model for use of ECT in the management of psychosis: An observational case series. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;6:36–8. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.05.004
54. Hansen C.C., Ljung H., Brodtkorb E., Reimers A. Mechanisms underlying aggressive behavior induced by antiepileptic drugs: focus on topiramate, levetiracetam, and perampanel. *Behav Neurol* 2018;2018:2064027.
55. Hedner J., Stenlof K., Zou D. et al. A randomized controlled clinical trial exploring safety and tolerability of sulthiame in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(12):1461–9. DOI: 10.1164/rccm.202109-2043OC
56. Hirashima Y., Morimoto M., Nishimura A. et al. Alternative psychosis and dysgraphia accompanied by forced normalization in a girl with occipital lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;12(3): 481–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.11.002
57. Hirose M., Yokoyama H., Haginoya K., Iinuma K. [A five-year-old girl with epilepsy showing forced normalization due to zonisamide]. *No To Hattatsu*. 2003;35(3):259–63.
58. Jiff D.M., Aldenkamp A.P. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol* 2013;111:707–18.
59. Josephson C.B., Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry* 2017;29:409–24. DOI: 10.1080/09540261.2017.1302412
60. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123–42.
61. Kanner A.M., Wu J., Faught E. et al. A past psychiatric history may be a risk factor for topiramate-related psychiatric and cognitive adverse events. *Epilepsy Behav* 2003;4(5):548–52.
62. Kawakami Y., Okazaki T., Takase M. et al. A girl with idiopathic epilepsy showing forced normalization after levetiracetam administration. *J Nippon Med Sch* 2015;82(5):250–3. DOI: 10.1272/jnms.82.250

63. Kawakami Y., Itoh Y. Forced normalization: antagonism between epilepsy and psychosis. *Pediatr Neurol* 2017;70:16–9. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.02.007
64. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51–63.
65. Kikuchi T., Kato M., Takahashi N. et al. Epileptic encephalopathy associated with forced normalization after administration of levetiracetam. *No To Hattatsu* 2013;45(5):375–8.
66. Koch-Stoecker S., Schmitz B., Kanner A.M. Treatment of postsurgical psychiatric complications. *Epilepsia* 2013;54:46–52.
67. Kossoff E.H., Bergey G.K., Freeman J.M., Vining E.P. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(12):1611–3.
68. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., Sander J.W., Kanner A.M. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav* 2002;3:303–8.
69. Lane S.D., Gowin J.L., Green C.E. et al. Acute topiramate differentially affects human aggressive responding at low vs. moderate doses in subjects with histories of substance abuse and antisocial behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 2009;92(2):357–62. DOI: 10.1016/j.pbb.2009.01.002
70. Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1953;5:121.
71. Lee H.C., Kim B.-K., Kang K. et al. Patient with epilepsy showing psychiatric symptoms after remission of seizures and normalization of electroencephalography: the phenomenon of forced normalization? *J Epilepsy Res* 2023;13(1):19–21. DOI: 10.14581/jer.23004
72. Lin J.J., Mula M., Hermann B.P. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012;380(9848):1180–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61455-X
73. Mago R., Huege S., Ahuja N., Kunkel E.J.S. Zonisamide-induced suicidal ideation. *Psychosomatics* 2006;47:68, 69.
74. Mohler H. GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. *J Recept Signal Transduct Res* 2006;26:731–40. DOI: 10.1080/10799890600920035
75. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30:555–67.
76. Mula M., Trimble M. R., Lhatoo S.D. et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:659–63.
77. Mula M., Trimble M.R., Sander J.W. Are psychiatric adverse events of antiepileptic drugs a unique entity? A study on topiramate and levetiracetam. *Epilepsia* 2007;48:2322–6.
78. Mula M., Trimble M. R., Sander J.W. Psychiatric adverse events in patients with epilepsy and learning disabilities taking levetiracetam. *Seizure* 2004;13:55–7.
79. Mula M., Trimble M. R., Sander J.W. The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:1573–7.
80. Oka E., Yamatogi Y., Ichiba N. et al. Psychotic symptoms in childhood epilepsy—an electroencephalographic study. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1983;37:239–44.
81. Ono-Takiguchi Y., Muramatsu K., Kosu K., Yamagata T. Forced normalization of Lennox–Gastaut syndrome using lacosamide: a case report. *Brain Dev* 2021;43:963–66.
82. Pakalnis A., Drake M.E., John K., Kellum J.B. Forced normalization. Acute psychosis after seizure control in seven patients. *Arch Neurol* 1987;44(3):289–92.
83. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: *Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer, 2007. Pp. 155–184.
84. Pinkhasov A., Lam T., Hayes D. et al. Lacosamide induced psychosis: case report, review of differential diagnosis and relevant pharmacokinetics. *Clin Neuropharmacol* 2015;38:198–200. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000097
85. Pollock D.C. Models for understanding the antagonism between seizures and psychosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;11:483–504.
86. Qiu Z., Guo J., Chen B., Fang J. Psychosis of epilepsy: an update on clinical classification and mechanism. *Biomolecules* 2025;15(1):56.
87. Reilly C., Atkinson P., Krishna B.D. et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133:1586–93.
88. Reutens D. C., Savard G., Andermann F. et al. A results of surgical treatment in temporal lobe epilepsy with chronic psychosis. *Brain* 1998;120:1929–36.
89. Roger J., Grangeon H., Guey J., Lob H. Psychiatric and psychologic effects of ethosuximide treatment of epileptics. *Encephale* 1968;57(5):407–38.
90. Rohrer A., Brigo F., Höfler J. et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1403–11. DOI: 10.1080/14656566.2016.1195810
91. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):13–5.
92. Sampt P. Epileptische irreseinformen. *Arch Psychiatr* 1875;5:393–444.
93. Schiffer W.K., Marsteller D., Dewey S.L. Sub-chronic low dose gamma-vinyl GABA (vigabatrin) inhibits cocaine-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;168(3):339–43. DOI: 10.1007/s00213-003-1446-6
94. Shakarashvili R.R. Clinico-electrographic correlates of free radical pathology in epileptic patients. *Zh Nevropatol Psikiatr* 1987;87:825–8.
95. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):9–12.
96. Steinhoff B.J., Hamer H., Trinka E., Schulze-Bonhage A. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 2014;108(5):986–8.
97. Steinhoff B.J., Klein P., Klitgaard H. et al. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: a systematic review. *Epilepsy Behav* 2021;118:107939. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107939
98. Stephani U., Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: the Rolandic EEG trait-impact on cognition. *Epilepsia*.2006; 47(Suppl 2):67–70. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00694.x
99. Sulais A., Alhedaithy A., Alghamdi F., Ad-Dab'bagh Y. On seizures and knives: perampanel-induced psychosis: a case report and literature review. *J Epilepsy Res* 2024;14(1):37–41. DOI: 10.14581/jer.24006
100. Taylor D.C., Falconer M.D. Clinical, socioeconomic, and psychological changes after temporal lobectomy for epilepsy. *Br J Psychiatry* 1968;114:1247–61.
101. Tellenbach H. Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Über alternative Psychosen paranoider Prägung bei “forcierter Normalisierung” (Landolt) des Elektroencephalogramms. *Epileptischer. Nervenarzt* 1965;36(5):190–202.
102. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jetté N. et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336–44.
103. Temperini C., Innocenti A., Mastrolorenzo A. et al. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of the antiepileptic drug sulthiame with twelve mammalian isoforms: kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17(17):4866–72. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.06.044
104. Topçu Y., Kılıç B., Tekin H.G. et al. Effects of sulthiame on seizure frequency and EEG in children with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav* 2021;116:107793.
105. Topkan A., Bilen S., Titiz A.P. et al. Forced normalization: An overlooked entity in epileptic patients. *Asian J Psychiatr* 2016;23:93, 94. DOI: 10.1016/j.ajp.2016.07.017
106. Trimble M.R. Interictal psychoses of epilepsy. In: *Advances in Neurology*. Vol. 55. New York: Raven Press, 1991. Pp. 143–152.

107. Trimble M.R. The psychosis of epilepsy. New York: Raven Press, 1991.
108. Trimble M.R., Cull C. Children of school age: the influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. *Epilepsia* 1988;29:15–9.
109. Trimble M.R., Schmitz B. Seizures, Affective Disorders and Anticonvulsant Drugs. Guildford: Clarus Press Ltd, 2002. 199 p.
110. Turan A.B., Seferoglu M., Taskapilioglu O., Bora I. Vulnerability of an epileptic case to psychosis: sodium valproate with lamotrigine, forced normalization, postictal psychosis or all? *Neurol Sci* 2012;33(5):1161–3. DOI: 10.1007/s10072-011-0869-9
111. Weber P., Dill P., Datta A.N. Vigabatrin-induced forced normalization and psychosis- prolonged termination of behavioral symptoms but persistent antiepileptic effect after withdrawal. *Epilepsy Behav* 2012; 24(1):138–40.
112. Weintraub D., Buchsbaum R., Resor S.R., Hirsch L.J. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:105–10.
113. White J.R., Walczak T.S., Marino S.E. et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology* 2010;75(6):513–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181eccfb5
114. Wolf P. Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or “forced” normalization. *Adv Neurol* 1991;55:127–42.
115. Wolf P., Inoue Y., Röder-Wanner U.U., Tsai J.J. Psychiatric complications of absence therapy and their relation to alteration of sleep. *Epilepsia* 1984;25(Suppl 1):56–9.
116. Wolf P., Trimble M.R. Biological antagonism and epileptic psychosis. *Brit J Psychiatry* 1985;146:272–6.
117. Yamamoto T., Pipo J.R., Akaboshi S., Narai S. Forced normalization induced by ethosuximide therapy in a patient with intractable myoclonic epilepsy. *Brain Dev* 2001;23(1):62–4.
118. Yan Y., Wu J.-H., Peng X.-Y. et al. Effects of antiseizure medications on alternative psychosis and strategies for their application. *World J Psychiatry* 2022;12(4):580–7. DOI: 10.5498/wjp.v12.i4.580
119. Zonegran. Medication Guide. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/020789s0341bl.pdf.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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

А.А. Маркин / A.A. Markin: <https://orcid.org/0000-0001-5812-1348>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 05.09.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 12.01.2026.

Article submitted: 05.09.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 12.01.2026.

Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия Лекция с описанием клинических случаев

А.С. Котов, Е.О. Овчинникова

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

Контакты: Евгения Олеговна Овчинникова ovjane@yandex.ru

Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия – редкое неврологическое заболевание, впервые описанное в 2016 г., которое характеризуется иммуноопосредованным поражением астроцитов центральной нервной системы. Заболевание ассоциировано с антителами к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP) и проявляется разнообразными клиническими симптомами, включая менингоэнцефаломиелит и поражение зрительной системы. Важность своевременной диагностики и терапии подчеркивается в связи с высокой эффективностью глюкокортикостероидов и возможностью рецидивов. Наиболее частыми проявлениями заболевания являются менингоэнцефаломиелит (55–60 % случаев) и менингоэнцефалит (40–45 % случаев). Основные симптомы включают головную боль, лихорадку, тошноту, рвоту, делирий, эпилептические приступы, а также двигательные нарушения (атаксия, тремор, миоклонус). У 25 % пациентов наблюдается поражение зрительной системы, проявляющееся отеком диска зрительного нерва, нечеткостью зрения и редко – невритом зрительного нерва. У детей клиническая картина схожа с таковой у взрослых, но чаще включает энцефалит и эпилептические приступы.

В статье представлены 2 клинических случая. Первый случай – у 14-летней пациентки с менингоэнцефаломиелитом, у которой после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции развились нарушения зрения, атаксия и другие неврологические симптомы. Магнитно-резонансная томография выявила множественные очаги демиелинизации, а анализ ликвора подтвердил наличие антител к GFAP. Второй случай – у 6-летней девочки с резким снижением зрения после острой респираторной вирусной инфекции, у которой диагностирован отек дисков зрительных нервов и выявлены антитела к GFAP в ликворе.

Основным диагностическим маркером является обнаружение антител к GFAP в спинномозговой жидкости. Магнитно-резонансные признаки включают линейное периваскулярное усиление в белом веществе и гиперинтенсивные очаги на T2/FLAIR-изображениях. Дифференциальная диагностика проводится с рассеянным склерозом, саркоидозом, инфекционными заболеваниями и другими аутоиммунными патологиями.

Основу терапии составляют глюкокортикостероиды (метилпреднизолон, преднизолон), которые демонстрируют высокую эффективность. При отсутствии ответа применяются внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез. Для профилактики рецидивов используются иммуносупрессоры (микофенолата мофетил, ритуксимаб). Длительность терапии составляет 2–5 лет, а в случае рецидивов может требоваться пожизненное лечение.

Прогноз при адекватном лечении обычно благоприятный. Большинство пациентов достигают значительного улучшения, хотя у 20–50 % возможны рецидивы. Дети имеют лучший краткосрочный прогноз по сравнению с взрослыми.

Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия остается малоизученным заболеванием, требующим дальнейших исследований для уточнения патогенеза и оптимизации терапии. Представленные клинические случаи подчеркивают важность ранней диагностики и индивидуального подхода к лечению.

Ключевые слова: аутоиммунная GFAP-астроцитопатия, глиальный фибриллярный кислый белок, менингоэнцефаломиелит, антитела, глюкокортикостероид

Для цитирования: Котов А.С., Овчинникова Е.О. Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия. Лекция с описанием клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):77–83.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-77-83>

Autoimmune GFAP astrocytopathy. Lecture and clinical cases

A.S. Kotov, E.O. Ovchinnikova

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

Contacts: Evgeniya Olegovna Ovchinnikova ovjane@yandex.ru

Autoimmune GFAP astrocytopathy is a rare neurological disorder first described in 2016, characterized by immune-mediated damage to astrocytes in the central nervous system. Associated with antibodies to glial fibrillary acidic protein (GFAP), the disease presents diverse clinical symptoms, including meningoencephalomyelitis and visual system involvement. Timely diagnosis and treatment are crucial due to the high efficacy of corticosteroids and the potential for relapses. The most common manifestations are meningoencephalomyelitis (55–60 % of cases) and meningoencephalitis (40–45 % of cases). Symptoms include headache, fever, nausea, vomiting, delirium, epileptic seizures, and motor disturbances (ataxia, tremor, myoclonus). Visual system involvement occurs in 25 % of patients, presenting as optic disc edema, blurred vision, and rarely, optic neuritis. In children, the clinical picture resembles that of adults but more frequently includes encephalitis and epileptic seizures.

The article presents two clinical cases. The first involves a 14-year-old girl with meningoencephalomyelitis who developed visual impairment, ataxia, and other neurological symptoms following a viral infection. Magnetic resonance imaging revealed multiple demyelination foci, and cerebrospinal fluid analysis confirmed GFAP antibodies. The second case involves a 6-year-old girl with sudden vision loss after a viral infection, diagnosed with optic disc edema and GFAP antibodies in the cerebrospinal fluid.

The primary diagnostic marker is the detection of GFAP antibodies in cerebrospinal fluid. Magnetic resonance imaging findings include linear perivascular enhancement in white matter and T2/FLAIR hyperintense lesions. Differential diagnosis includes multiple sclerosis, sarcoidosis, infectious diseases, and other autoimmune conditions.

Corticosteroids (methylprednisolone, prednisolone) are the cornerstone of treatment, showing high efficacy. Intravenous immunoglobulin and plasma exchange are used for non-responsive cases. Immunosuppressants (mycophenolate mofetil, rituximab) are employed to prevent relapses. Treatment duration ranges from 2 to 5 years, with lifelong therapy considered in cases of relapse.

With adequate treatment, the prognosis is generally favorable. Most patients achieve significant improvement, although relapses occur in 20–50 % of cases. Children tend to have better short-term outcomes compared to adults.

Autoimmune GFAP astrocytopathy remains poorly understood, necessitating further research to elucidate its pathogenesis and optimize treatment strategies. The presented cases underscore the importance of early diagnosis and personalized therapy.

Keywords: autoimmune GFAP astrocytopathy, glial fibrillary acidic protein, meningoencephalomyelitis, antibodies, corticosteroid

For citation: Kotov A.S., Ovchinnikova E.O. Autoimmune GFAP astrocytopathy. Lecture and clinical cases. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):77–83. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-77-83>

Введение

Аутоиммунная астроцитопатия, ассоциированная с антителами к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP), была впервые описана в 2016 г., исследование проводилось в лаборатории нейроиммунологии Mayo Clinic [6]. В первоначальной серии было описано 16 пациентов с медианным возрастом начала неврологических симптомов 42 года (диапазон 21–73 года), без преобладания по полу. Заболевание было охарактеризовано как «иммунотерапевтически-чувствительный рецидивирующий аутоиммунный менингоэнцефаломиелит».

В дальнейшем команда Mayo Clinic значительно расширила понимание заболевания, опубликовав в 2018 г. крупное проспективное исследование 90 пациентов [4].

Клиническая картина

Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия наиболее часто проявляется как менингоэнцефаломиелит (55–60 % случаев) или менингоэнцефалит (40–45 % случаев) [9]. Изолированный миелит встречается лишь в 5 % случаев [13].

Основные проявления синдрома менингоэнцефаломиелита:

- головная боль и симптомы менингизма (60–63 % пациентов);
- лихорадка (52–60 % пациентов);
- тошнота и рвота (60 % пациентов);
- делирий и энцефалопатия (60 % пациентов);
- эпилептические приступы (10–20 % пациентов) [13].

Поражение зрительной системы — характерный признак заболевания и встречается у 25 % пациентов. Основными проявлениями являются:

- двусторонний отек диска зрительного нерва (50 % исследованных пациентов, из которых 61 % не имели симптомов);
- нечеткость зрения (30–63 % пациентов);
- преходящие нарушения зрения;
- истинный неврит зрительного нерва (редко, лишь у 6 % всех пациентов) [10].

Двигательные нарушения наблюдаются у 85 % пациентов с GFAP-астроцитопатией и чаще всего включают атаксию, тремор и миоклонус, реже — дискинезии, ригидность, опсоклонус и хореоатетоз. Помимо двигательных, у значительного числа пациентов были описаны психические симптомы (психоз, депрессия, инсомния и др.), а также вегетативные нарушения (дисфункция мочевого пузыря или кишечника, ортостатическая гипотония, эректильная дисфункция). Помимо симптомов менингоэнцефалита, при аутоиммунной GFAP-астроцитопатии нередко наблюдаются симптомы поражения мозжечка и ствола мозга, спинного мозга (бульбарные симптомы, атаксия, проводниковые нарушения чувствительности, гиперрефлексия и т. д.) [1, 5, 12, 16, 18].

У 30–67 % пациентов с GFAP-астроцитопатией был описан продромальный период в виде ринореи, боли в горле, кашля, лихорадки или гриппоподобного синдрома [13].

У детей клинические проявления сходны с таковыми у взрослых и чаще всего включают энцефалит/менингоэнцефалит с миелитом или без него, лихорадку, нарушения сознания, головную боль и эпилептические приступы [14].

Важно отметить, что 20–50 % пациентов испытывают рецидивы, что часто требует длительной иммуносупрессивной терапии. В целом заболевание характеризуется хорошим ответом на глюкокортикостероиды (ГКС), что является его отличительной чертой [6].

По данным крупного когортного исследования во Франции, у 50 % пациентов отмечалась отрицательная конверсия антител GFAP [9].

Клинический случай 1

Пациентка 1, 14 лет. Поступила в стационар в начале текущего года наблюдения с жалобами на нарушение зрения (центральная скотома), боль в левом глазу, расходящееся косоглазие, снижение слуха справа, системное головокружение, шаткость походки, атаксию, нарушение чувствительности в левой половине туловища и конечностях, задержку мочеиспускания и дефекации, слабость и снижение аппетита. В анамнезе — перенесенная за несколько недель до госпитализации острая респираторная вирусная инфекция с последующим нарастанием неврологической симптоматики.

При осмотре были констатированы нарушение сознания по типу спутанности, невозможность самостоятельного передвижения. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга определялись множественные очаги демиелинизации в белом веществе больших полушарий, стволе мозга, мозжечке, спинном мозге с активным накоплением контрастного вещества по типу «кольца».

В ликворе определялись олигоклональный тип синтеза IgG (тип 2), повышенный уровень антител к GFAP (38,0 нг/мл при норме <9,0 нг/мл), небольшой лимфоцитарный цитоз.

Анализ на антитела к MOG и аквапорины-4 в крови был отрицательным, инфекционный скрининг выявил наличие IgG к вирусу Эпштейна–Барр.

Во время госпитализации была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 750 мг № 7, затем введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) 2 г/кг на курс с частичным улучшением (снижение балла по расширенной шкале оценки степени инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS) с 8 до 5,5); пациентка выписана.

Спустя примерно 2 мес после выписки наступило резкое ухудшение состояния, включавшее угнетение сознания до оглушения (оценка по шкале комы Глазго до 9 баллов), развитие бульбарных нарушений и генерализованного судорожного приступа, необходимость в проведении искусственной вентиляции легких и трахеостомии, в неврологическом статусе отмечалось увеличение балла по EDSS до 8,5 (рис. 1).

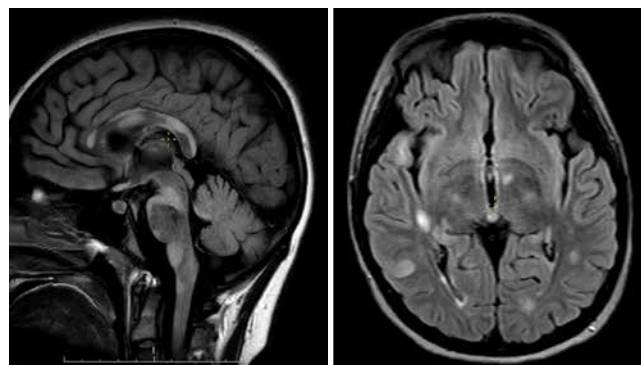


Рис. 1. Очаги демиелинизации в головном мозге пациентки 1 (период активного прогрессирования заболевания)

Fig. 1. Demyelination lesions in the brain of patient 1 (the period of active progression of the disease)

В стационаре в течение последующих нескольких месяцев проводилась интенсивная терапия: повторные курсы пульс-терапии ГКС с переходом на преднизолон с постепенным снижением дозы в течение нескольких месяцев, неоднократно — плазмаферез, дважды введены ритуксимаб, ВВИГ, а также проведена поддерживающая

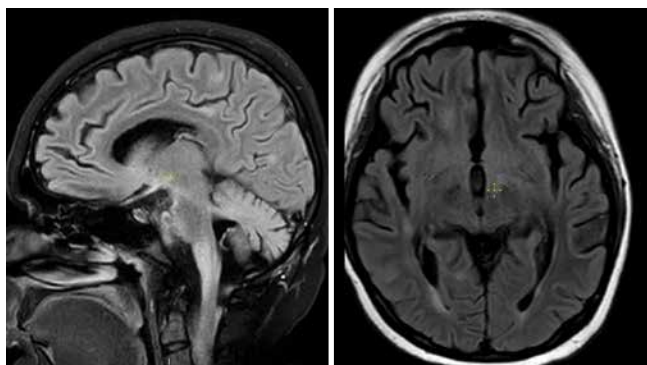


Рис. 2. Динамика очагов в головном мозге пациентки 1 (период снижения активности процесса)

Fig. 2. Dynamics of lesions in the brain of patient 1 (period of decreased activity of the process)

терапия. По данным динамических МРТ головного и спинного мозга отмечалась выраженная активность процесса в первые месяцы лечения, затем постепенное снижение контрастного усиления и уменьшение размеров очагов к июню (рис. 2), что свидетельствует о снижении активности процесса.

При выписке после курса терапии: сознание ясное, самостоятельное дыхание, частичное восстановление двигательных и когнитивных функций, сохраняются дизартрия, дисфагия и слабость в конечностях. Установлен диагноз: рассеянный склероз, быстро прогрессирующий вариант Марбурга; оценка по EDSS 8,5 балла.

При катamnестическом наблюдении через несколько месяцев состояние девочки значительно улучшилось, она самостоятельно передвигается, получает курсы реабилитации, однако имеются двигательные и когнитивные нарушения.

Клинический случай 2

Пациентка 2, 6 лет. Поступила в стационар в конце текущего года наблюдения с жалобами на резкое снижение зрения, головную боль в лобной и височной областях, общую слабость и периодическую тошноту. Со слов матери, незадолго до ухудшения состояния, в соответствии с календарем прививок, девочке была проведена плановая вакцинация, вскоре после чего она перенесла острую респираторную вирусную инфекцию с насморком, но без лихорадки. Через несколько дней после выздоровления появились жалобы на головную боль, боль в правом глазу, тошноту, а затем — на прогрессирующее ухудшение зрения.

В день госпитализации ребенок перестал различать предметы, сохранялось лишь светоощущение.

При офтальмологическом осмотре был выявлен двусторонний отек дисков зрительных нервов с преобладанием на правом глазу (OD). Острота зрения: Visus OD — счет пальцев у лица; на левом глазу (OS) — предметное

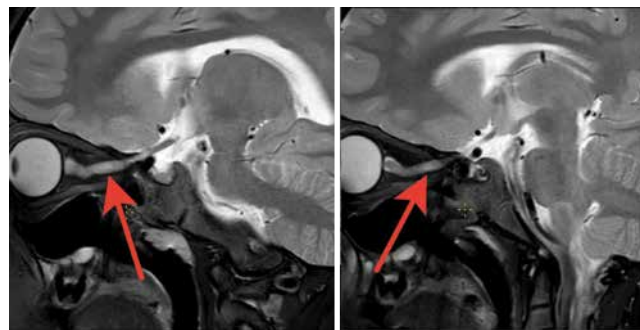


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография зрительных нервов пациентки 2. Стрелками указаны признаки воспаления зрительных нервов

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the optic nerves of patient 2. The arrows indicate signs of inflammation of the optic nerves

зрение с 30 см. В неврологическом статусе патологии не определялось.

Общий анализ крови и биохимическое исследование не показали значимых отклонений, анализ ликвора — без патологии (цитоз 0, белок 0,17 г/л).

Специфические маркеры: обнаружены антитела к GFAP в ликворе (56 нг/мл при норме до 6 нг/мл). Анализ на антитела к аквапину-4 и MOG в крови отрицательный, поликлональный тип синтеза в крови и ликворе (1-й тип синтеза).

По данным МРТ головного мозга и орбит были выявлены признаки воспаления зрительных нервов (OD > OS) с накоплением контрастного вещества в интракраниальных отделах (рис. 3).

Была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (500 мг/сут в течение 5 дней), затем выполнен переход на пероральный преднизолон с постепенным снижением дозы в течение 2 мес, проведен плазмаферез 5 сеансов для удаления аутоантител, далее ВВИГ № 3.

Через 2 нед терапии отмечено улучшение: острота зрения на левом глазу (OS) восстановилась до 1,0, на правом глазу (OD) — до 0,06.

К моменту завершения курса лечения острота зрения практически полностью нормализовалась на обоих глазах (Visus OS: 1,0; OD: 0,9). По данным оптической когерентной томографии отмечены выраженное снижение общей толщины слоя нервных волокон сетчатки, погранично-выраженное снижение толщины ганглиозидного комплекса сетчатки. Офтальмоскопия: диски зрительных нервов бледноваты в височных отделах, что соответствует остаточным явлениям атрофии после неврита.

При катamnестическом наблюдении через несколько месяцев самочувствие ребенка хорошее, зрение на оба глаза восстановилось полностью, девочка наблюдается неврологом, офтальмологом, болезнь-модифицирующую терапию не получает, от повторной люмбальной пункции

семья отказывается, планируется проведение контрольной МРТ головного мозга и орбит, оптической когерентной томографии, периметрии.

Обсуждение клинических случаев

Клинический случай 1. С учетом характерных магнитно-резонансных признаков (множественные поражения белого вещества в головном, спинном мозге, стволе, мозжечке), олигоклонального типа синтеза, частичного улучшения после ГКС и ВВИГ, типичной клиники рассеянного склероза (зрительные и двигательные нарушения) в настоящее время более вероятен диагноз «рассеянный склероз, вариант Марбурга».

Антитела к GFAP могут быть неспецифической находкой либо свидетельствовать о возможном перекрывающемся аутоиммунном процессе, который пока клинически не доминирует. Обращает на себя внимание тот факт, что титр антител к GFAP в 1-м клиническом случае был ниже, чем во 2-м (при гораздо более тяжелом и обширном поражении центральной нервной системы). Таким образом, случай 1 представляет собой пример дифференциальной диагностики аутоиммунной GFAP-астроцитопатии с другими демиелинизирующими заболеваниями. Следует подчеркнуть, что окончательную точку в диагнозе поставят только клиническая и магнитно-резонансная динамика, повторное исследование крови и ликвора.

Клинический случай 2. Наличие высокого уровня антител к GFAP в ликворе, двустороннее поражение зрительных нервов, 1-й тип синтеза, отсутствие очагов демиелинизации в веществе головного мозга типичны для аутоиммунной GFAP-астроцитопатии (фенотип оптического неврита). В настоящее время заболевание протекает монофазно, однако показано динамическое наблюдение.

Диагностика и лечение синдрома

В настоящее время не существует единых диагностических критериев для данного заболевания, что создает определенные диагностические трудности.

Основным диагностическим маркером аутоиммунной GFAP-астроцитопатии является определение антител к GFAP-IgG в спинномозговой жидкости (СМЖ). Специфичность исследования СМЖ значительно превышает таковую серологических исследований. В одном из исследований из 49 пациентов с GFAP-астроцитопатией, у которых исследовались как сыворотка, так и СМЖ, 45 пациентов имели положительные GFAP-IgG в СМЖ, но только 22 были сероположительными [11].

В общем анализе СМЖ нередко выявляются лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка.

Также могут отмечаться повышение общего уровня IgG в ликворе и олигоклональные полосы (что не исключает диагноза аутоиммунной GFAP-астроцитопатии) [16]. Вышеописанные находки наблюдались и в нашей работе в первом клиническом примере.

Характерным магнитно-резонансным признаком является линейное периваскулярное радиальное усиление в белом веществе, распространяющееся радиально от желудочков. Этот паттерн наблюдается в 42–53 % случаев [1]. Другие виды находок включают гиперинтенсивные поражения на T2/FLAIR-изображениях в перивентрикулярном белом веществе, лептоменингеальное усиление, продольно распространенные поражения спинного мозга с центральным усилением. Важно отметить, что начальная МРТ может быть нормальной, и повторная визуализация через 2–4 нед может выявить характерные изменения [15].

GFAP-астроцитопатию необходимо дифференцировать от рассеянного склероза (может имитировать картину МРТ рассеянного склероза), саркоидоза и васкулита центральной нервной системы, инфекционного менингоэнцефалита (в том числе при туберкулезе, грибковых инфекциях), первичной лимфомы центральной нервной системы, а также CLIPPERS-и SLIPPERS-синдромов [7, 10, 17].

Глюкокортикостероиды являются основой лечения аутоиммунной GFAP-астроцитопатии. Одни авторы отмечают, что заболевание характеризуется превосходным ответом на ГКС [13], в то же время данные других исследований показывают, что некоторые случаи могут быть рефрактерными к ГКС и требуют плазмафереза и/или введения ВВИГ [9].

Стандартный протокол 1-й линии включает:

- 1) внутривенный метилпреднизолон 1 г ежедневно в течение 3–5 дней;
- 2) пероральный преднизон с медленным снижением дозы;
- 3) ВВИГ в комбинации с ГКС.

Плазмаферез рекомендуется при отсутствии ответа на ГКС и ВВИГ, быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности, поражении продолговатого мозга и верхнего шейного отдела спинного мозга. В исследовании 2 пациентов с дыхательной недостаточностью плазмаферез привел к значительному клиническому улучшению и успешному отлучению от искусственной вентиляции легких [3].

Как уже отмечалось выше, у 20–50 % пациентов развиваются рецидивы заболевания, что требует длительной иммуносупрессивной терапии.

Препараты 2-й линии:

- микофенолата мофетил — наиболее часто используемый препарат;

- ритуксимаб — препарат анти-CD20-моноклональных антител;
- азатиоприн. Менее эффективен для предотвращения рецидивов;
- циклофосфамид — при рефрактерных случаях;
- такролимус. Продemonстрировал хорошие результаты в небольших когортах.

Метаанализ показал, что азатиоприн менее эффективен для предотвращения рецидивов по сравнению с другими препаратами [1, 8].

Рекомендуемая продолжительность иммуносупрессивной терапии составляет 2–5 лет перед рассмотрением возможности отмены. В случае рецидива после прекращения иммуносупрессии следует рассмотреть пожизненную иммуносупрессивную терапию.

При адекватном лечении прогноз аутоиммунной GFAP-астроцитопатии обычно благоприятный. В когорте Mayo Clinic медианная оценка по модифицированной шкале Рэнкина составила 2 балла через 20 мес наблюдения. Во французском исследовании 89 % пациентов имели хороший исход (оценка по шкале Рэнкина <2 баллов) с медианным периодом наблюдения 14 мес [2].

Рецидивы документированы у 10–14 % пациентов и происходят после медианного периода наблюдения 9 мес (диапазон 3–46 мес). У детей отмечается лучший краткосрочный прогноз по сравнению с взрослыми. Около 10 % пациентов с GFAP-астроцитопатией составляют дети [19].

Заключение

Аутоиммунная GFAP-астроцитопатия представляет собой редкое неврологическое заболевание, впервые описанное в 2016 г. и характеризующееся иммуноопосредованным поражением астроцитов центральной нервной системы, ассоциированным с антителами к GFAP. Несмотря на прогресс в понимании патогенеза и клинических проявлений, многие аспекты заболевания, включая его этиологию, оптимальные методы диагностики и долгосрочные исходы, требуют дальнейших исследований. В данной статье представлены 2 клинических случая, иллюстрирующих разнообразие проявлений аутоиммунной GFAP-астроцитопатии и подчеркивающих важность своевременной диагностики и терапии. Оба случая демонстрируют различные формы аутоиммунной GFAP-астроцитопатии. У 1-й пациентки заболевание протекало как менингоэнцефаломиелит с поражением головного и спинного мозга, что соответствует наиболее распространенной форме (55–60 % случаев). У 2-й пациентки преобладало поражение зрительной системы, что встречается примерно у 25 % пациентов. Оба случая также иллюстрируют связь заболевания с предшествующей вирусной инфекцией, что подчеркивает роль инфекционных триггеров в патогенезе. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение патогенетических механизмов, разработку унифицированных диагностических критериев и оптимизацию терапевтических стратегий для улучшения прогноза пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чеканова Е.О., Шабалина А.А., Симанив Т.О. и др. Клинический случай рецидивирующей аутоиммунной GFAP-астроцитопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2023;17(4):89–96. DOI: 10.54101/ACEN.2023.4.11
2. Chekanova E.O., Shabalina A.A., Simaniv T.O. et al. A clinical case of recurrent autoimmune GFAP astrocytopathy. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2023;17(4):89–96. (In Russ.). DOI: 10.54101/ACEN.2023.4.11
3. Arzalluz-Luque J., Dumez P., Picard G. et al. Clinical course and long-term outcomes in autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astrocytopathy. *J Neurol* 2025;272(6):421. DOI: 10.1007/s00415-025-13159-0
4. Du J., Cao S., Xia L. et al. Plasma exchange for two patients with autoimmune GFAP astrocytopathy with rapid progression to respiratory failure: a case report. *Front Immunol* 2023;14:1265609. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1265609. Erratum in: *Front Immunol* 2024;15:1366725. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1366725
5. Dubey D., Hinson S.R., Jolliffe E.A. et al. Autoimmune GFAP astrocytopathy: prospective evaluation of 90 patients in 1 year. *J Neuroimmunol* 2018;321:157–63. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.04.016
6. Endres D., Lerchenmüller V., Runge K. et al. Anti-astrocytic autoantibody patterns in the cerebrospinal fluid of patients with depression and psychosis. *Psychiatry Res* 2022;317:114905. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114905
7. Fang B., McKeon A., Hinson S.R. et al. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: a novel meningoencephalomyelitis. *JAMA Neurol* 2016;73(11):1297–307. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2549
8. Fang J., Tong Z., Lu W. Case report: need for caution in the diagnosis of GFAP astrocytopathy — a case of GFAP astrocytopathy coexistent with primary central nervous system lymphoma. *Front Neurol* 2022;13:806224. DOI: 10.3389/fneur.2022.806224
9. Gklimos P., Athanasopoulos F., Giatrakou V. et al. Unveiling GFAP astrocytopathy: insights from case studies and a comprehensive review of the literature. *Antibodies (Basel)* 2024;13(4):79. DOI: 10.3390/antib13040079
10. Gravier-Dumoncau A., Ameli R., Rogemond V. et al. Glial fibrillary acidic protein autoimmunity: a French cohort study. *Neurology* 2022;98(6):e653–68. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013087
11. Greco G., Masciocchi S., Diamanti L. et al. Visual system involvement in glial fibrillary acidic protein astrocytopathy: two case reports and a systematic literature review. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10(5):e200146. DOI: 10.1212/NXI.000000000000200146. Erratum in: *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2025;12(1):e200342. DOI: 10.1212/NXI.000000000000200342

11. Huang J., Huang W., Zhou R. et al. Detection and significance of glial fibrillary acidic protein antibody in autoimmune astocytopathy and related diseases. *Ann Transl Med* 2023; 11(7):288. DOI: 10.21037/atm-19-330
12. Kimura A., Takekoshi A., Shimohata T. Characteristics of movement disorders in patients with autoimmune GFAP astocytopathy. *Brain Sci* 2022;12(4):462. DOI: 10.3390/brainsci12040462
13. Kunchok A., Zekeridou A., McKeon A. Autoimmune glial fibrillary acidic protein astocytopathy. *Curr Opin Neurol* 2019;32(3):452–8. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000676
14. Li T., Li X., Hong S. et al. Clinical characteristics of autoimmune glial fibrillary acidic protein (GFAP) astocytopathy in children: a case series of 16 patients. *J Neuroimmunol* 2023;382:578176. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2023.578176
15. Natori T., Fukao T., Watanabe T. et al. Repeated brain magnetic resonance imaging provides clues for the diagnosis of autoimmune glial fibrillary acid protein astocytopathy. *Intern Med* 2022;61(19):2947–50. DOI: 10.2169/internalmedicine.8964-21
16. Puac-Polanco P., Zakhari N., Jansen G.H., Torres C. Case 309: autoimmune glial fibrillary acidic protein astocytopathy. *Radiology* 2023;306(1):293–8. DOI: 10.1148/radiol.211954
17. Quek A.M., Tang D., Chin A. et al Autoimmune glial fibrillary acidic protein astocytopathy masquerading as tuberculosis of the central nervous system: a case series. *Int J Infect Dis* 2022;124:164–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.09.029
18. Wu X.K., Zhai G., Zhang J.R. et al. Clinical analysis and case series report on autoimmune glial fibrillary acidic protein astocytopathy presenting with autonomic dysfunction. *Front Neurol* 2025;15: 1464891. DOI: 10.3389/fneur.2024.1464891
19. Zhang W., Xie Y., Wang Y. et al. Clinical characteristics and prognostic factors for short-term outcomes of autoimmune glial fibrillary acidic protein astocytopathy: a retrospective analysis of 33 patients. *Front Immunol* 2023;14:1136955. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1136955

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам детских неврологических, офтальмологических отделений стационаров г. Москвы за наблюдение и лечение пациенток, а также помощь в написании статьи.

Acknowledgments. The authors express their sincere gratitude to the staff of children's neurological and ophthalmological departments of hospitals in Moscow for their observation and treatment of patients, as well as their assistance in writing this article.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

Е.О. Овчинникова / E.O. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0009-0001-1864-2381>

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. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 15 от 18.10.2023). Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the independent ethics committee of the M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (protocol No. 15 dated 18 October, 2023). All patients and/or their legal representatives signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 09.10.2025. **Принята к публикации:** 21.11.2025. **Опубликована онлайн:** 12.01.2026.

Article submitted: 09.10.2025. **Accepted for publication:** 21.11.2025. **Published online:** 12.01.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92>



Новые аргументы для пациентов с апноэ и эпилепсией

Л.Ю. Глухова, А.В. Маркин

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

Контакты: Лариса Юрьевна Глухова center@epileptologist.ru

Поводом к написанию статьи стала недавняя публикация в журнале Lancet (октябрь 2025 г.) результатов мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования применения сультиама, хорошо известного антиэпилептического препарата, у пациентов с обструктивным апноэ сна без эпилепсии. В данной статье проведен анализ роли апноэ при эпилепсии, рассмотрены вопросы диагностики и терапии. Основные выводы: апноэ является частым недооцениваемым спутником эпилепсии, ухудшающим течение основного заболевания, и механизмом, запускающим внезапную неожиданную смерть при эпилепсии. У пациентов с эпилепсией следует определять риск развития иктального апноэ, проводить скрининг на обструктивное апноэ сна с целью своевременного выявления и терапии. Ряд антиэпилептических препаратов способны вызывать или усиливать апноэ (бензодиазепины, вальпроаты). Благодаря полученным доказательствам высокого уровня сультиама необходимо рассматривать как антиэпилептический препарат первой линии терапии у пациентов с эпилепсией и апноэ.

Ключевые слова: апноэ, иктальное апноэ, обструктивное апноэ сна, эпилепсия, внезапная неожиданная смерть при эпилепсии, диагностика, терапия, сультиама

Для цитирования: Глухова Л.Ю., Маркин А.В. Новые аргументы для пациентов с апноэ и эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):84–92.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92>

New arguments for patients with apnea and epilepsy

L. Yu. Glukhova, A. V. Markin

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

Contacts: Larisa Yuryevna Glukhova center@epileptologist.ru

The impetus for writing this article was the recent publication in The Lancet (October 2025) of the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sultiame, a well-known antiepileptic drug, in patients with obstructive sleep apnea without epilepsy. This article analyzes the role of apnea in epilepsy, issues of diagnostics and therapy are considered. Key findings: apnea is a common, underestimated comorbidity of epilepsy, worsening the course of the underlying disease, and is a trigger for sudden unexpected death in epilepsy. Patients with epilepsy should be assessed for the risk of developing ictal apnea and screened for obstructive sleep apnea to ensure timely detection and treatment. A number of antiepileptic drugs (benzodiazepines, valproates) can cause or exacerbate apnea. Based on the high-quality evidence obtained, sultiame should be considered as a first-line antiepileptic drug in patients with epilepsy and apnea.

Keywords: apnea, ictal apnea, obstructive sleep apnea, epilepsy, sudden unexpected death in epilepsy, diagnosis, therapy, sultiame

For citation: Glukhova L.Yu., Markin A.V. New arguments for patients with apnea and epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):84–92. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-84-92>

Введение

Апноэ — частый спутник эпилепсии. Апноэ нередко может быть проявлением эпилептических приступов (иктальное апноэ) [35], что может потребовать проведения дифференциальной диагностики с эпизодами апноэ, например во сне [3]. Синдром апноэ во сне может повышать риск развития эпилепсии [14], или апноэ может стать терминальным механизмом, сопровождающим пациента при внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) [41]. Недавний метаанализ говорит о том, что каждый 3-й пациент с эпилепсией (33,4 %) имеет синдром обструктивного апноэ сна [32], а терапия обструктивного апноэ сна снижает частоту эпилептических приступов [39].

Однако, несмотря на столь значительную взаимосвязь, количество публикаций по данной теме (поиск в PubMed по ключевым словам “apnea + epilepsy”) не так велико и незначительно превышает 100 работ за 2025 г., хотя и демонстрирует рост >30 %. Данная статья призвана расширить знания эпидемиологов в отношении вопросов диагностики и терапии апноэ у пациентов с эпилепсией.

Апноэ во время эпилептических приступов (иктальное апноэ)

Иктальное апноэ, по данным полисомнографии (ПСГ), имеет место в 25–40 % эпилептических приступов; продолжительность его составляет >10 с (диапазон: 10–63 с, возможно — до 150 с; в среднем 24 с), и возникает оно как в бодрствовании, так и во сне. Не было выявлено связи латерализации эпилептического очага с иктальным апноэ [9, 35]. При анализе начала иктального апноэ относительно инициации иктальной картины на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) было выявлено, что у 43,8 % пациентов с фокальной эпилепсией апноэ было первым иктальным проявлением до возникновения электроэнцефалографического паттерна эпилептического приступа [35]. В этих случаях среднее время между началом апноэ и последующим началом иктальной ЭЭГ составляло $9,0 \pm 7,9$ с (диапазон: 1–27 с), и нередко апноэ сохранялось после окончания иктального разряда. У пациентов с эпилептической энцефалопатией возникновение иктального апноэ всегда совпадало с генерализованным иктальным разрядом [35]. Частота гипоксии достигала 43,9 % среди приступов, связанных с иктальным апноэ [13, 35]. При иктальном апноэ наиболее часто (81,2 % случаев) отмечалась тахикардия, тогда как брадикардия наблюдалась только в 18,8 % случаев [35].

В развитии иктального апноэ может играть роль как центральный, так и обструктивный механизм [35]. В генез иктального центрального апноэ вовлечены регионы лимбической/паралимбической сети (миндалевидное

тело, гиппокамп, передняя парагиппокампальная извилина и переднесрединная веретенообразная извилина) [28, 35, 36]. Было продемонстрировано, что прямой электрической стимуляции амигдалы и ее специфических ядер (центральных и базальных) достаточно для индукции транзиторного феномена апноэ [28]. Ядра миндалевидного тела тесно взаимосвязаны с дыхательными центрами, расположенными в стволе головного мозга, а именно в продолговатом мозге и мосту. Вовлечение лимбической сети также может указывать на то, что височные эпилептические приступы значительно связаны с иктальным апноэ [35]. Иктальный ларингоспазм во время эпилептического приступа с остановкой дыхания может развиваться вследствие тонического сокращения верхних дыхательных путей, приводя к обструктивному апноэ. Иктальный ларингоспазм — редкое проявление эпилептического приступа, но предположительно может представлять собой еще один потенциальный механизм SUDEP [29]. Было высказано предположение о том, что иктальный ларингоспазм может быть вызван распространением эпилептического разряда на корковые области, контролирующие моторику гортани (перисильвиарная моторная кора и передняя часть островка) [45].

Пост- или перииктальные респираторные нарушения — нерегулярное дыхание или транзиторное апноэ — могут наблюдаться в течение длительного времени после окончания иктального разряда. Исследование MORTEMUS (mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units) выявило тяжелые кардиореспираторные нарушения, которые возникают в течение 3 мин после окончания иктального разряда и, возможно, приводят к SUDEP [41].

Все известные зарегистрированные случаи смерти при SUDEP имели единую закономерность и всегда начинались с остановки дыхания, которая приводила к остановке сердца (исследование MORTEMUS) [41].

Типы эпилептических приступов, при которых наиболее часто возникает иктальное апноэ:

- фокальные приступы, преимущественно с нарушением сознания, особенно при височной эпилепсии. Иктальное апноэ может быть основным или единственным проявлением в 15 % случаев височной эпилепсии [9, 35];
- фокальные гиперкинетические приступы. Может развиваться иктальное удушье во сне (при связанной со сном гипермоторной эпилепсии). Иктальное удушье — редкое иктальное событие, которое возникает вследствие острого ларингоспазма как изолированный иктальный симптом во сне [9];
- фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы [9, 35];

- генерализованные тонические приступы [35];
- генерализованные тонико-клонические приступы [35].

Апноэ/гипопноэ во сне

Критерии апноэ во сне (должны быть выполнены все критерии) [5, 11]:

1. Снижение амплитуды ороназального потока воздуха на ≥ 90 % от исходной.
2. Длительность эпизода нарушения дыхания ≥ 10 с.
3. Не менее 90 % длительности события соблюдаются критерии апноэ.

По механизму развития апноэ разделяют на центральное, обструктивное, смешанное. Это разделение основано на наличии или отсутствии дыхательного усилия. Обструктивное апноэ характеризуется отсутствием дыхательного потока, регистрируемого на выходе из полости носа и рта, сопровождается сохранностью или даже увеличением интенсивности дыхательных движений грудной и брюшной стенок. Центральное апноэ характеризуется отсутствием как ороназального дыхательного потока воздуха, так и дыхательных движений грудной и брюшной стенок. Смешанное апноэ ассоциировано с отсутствием дыхательных усилий в начале события и восстановлением респираторных усилий в конце события [10, 11].

Критерии гипопноэ во сне (должны быть выполнены все критерии) [5, 11]:

1. Снижение амплитуды ороназального потока воздуха на ≥ 30 % от исходной.
2. Длительность эпизода нарушения дыхания ≥ 10 с.
3. Нарушение дыхания сопровождается снижением сатурации на ≥ 3 % от исходной и/или ассоциировано с реакцией активации.

Синдром обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) (синоним: обструктивное апноэ сна) (G47.32) — нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей, возникающими во сне, что обычно вызывает снижение насыщения крови кислородом, и эти эпизоды завершаются пробуждениями или реакцией активации (микроробуждениями) [1, 25, 26].

В настоящее время выявлено как минимум 4 основных механизма, способствующих развитию СОАС [15]:

- нарушение анатомии верхних дыхательных путей;
- сниженная реактивность мышц верхних дыхательных путей;
- нестабильность дыхательного контроля (высокий коэффициент усиления дыхательной петли);
- низкий порог пробуждения (очень легкое пробуждение).

Наиболее важные факторы риска развития СОАС: избыточная масса тела, мужской пол, возраст >50 лет, окружность шеи >43 см у мужчин и >38 см у женщин, черепно-лицевые аномалии, наличие ЛОР-патологии, нервно-мышечные расстройства, курение, употребление алкоголя [4, 5, 7]. Среди причин развития СОАС у взрослых наиболее частой является ожирение, у детей — адено tonsиллярная гипертрофия [7]. Последние исследования показывают, что СОАС — гетерогенное заболевание [42]. Относительный вклад 4 механизмов у конкретного человека формирует его эндотип. Эндотипы предоставляют терапевтические мишени, которые могут способствовать разработке новых методов лечения, прогнозировать ответ на терапию, не связанную с СРАР-терапией (Continuous Positive Airway Pressure), и объяснять клинические фенотипы.

Согласно Международной классификации расстройств сна 3-го издания, СОАС разделяется в зависимости от возраста: СОАС у взрослых (СОАС взрослых) и СОАС у детей (СОАС педиатрический) [7, 25, 26].

Распространенность СОАС у взрослых составляет 1–3 % (3–7 % у мужчин и 2–5 % у женщин) [25]. Пик развития СОАС у взрослых — после 30 лет, у женщин — с наступлением менопаузы.

Диагностические критерии обструктивного апноэ сна у взрослых [25, 26]:

I. Имеется один или несколько из следующих признаков:

1. Жалобы на сонливость, усталость, бессонницу или другие симптомы, приводящие к ухудшению качества жизни, связанного со сном.
2. Имеются пробуждения с ощущением нехватки воздуха, затруднения вдоха или удушья.
3. Окружающие отмечают привычный храп и/или остановки дыхания во сне*.

II. Для СОАС у взрослых требуется ≥ 5 эпизодов апноэ/гипопноэ в час во сне (индекс апноэ—гипопноэ (ИАГ) ≥ 5), или, при отсутствии вышеуказанных клинических признаков, частота составляет ≥ 15 эпизодов в час по данным ПСГ (ИАГ ≥ 15) — альтернативно удовлетворяет критериям СОАС [25].

**Пункт 4 с указанием на следующие расстройства при СОАС у взрослых: «У пациента диагностирована гипертония, расстройство настроения, когнитивная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, инсульт, застойная сердечная недостаточность, мерцательная аритмия или сахарный диабет 2-го типа» — удален согласно [26].*

У взрослых тяжесть СОАС определяется с помощью оценки ИАГ во сне: ИАГ = 5–14 — легкая степень;

ИАГ = 15–29 – средняя степень; ИАГ = 30 и более – тяжелая степень [1].

Распространенность СОАС у детей составляет 2 %. Пик развития СОАС у детей приходится на возраст 2–8 лет [25].

Диагностические критерии обструктивного апноэ сна у детей [25, 26]:

А. Наличие одного или нескольких из следующих признаков:

1. Храп.
2. Затрудненное, парадоксальное дыхание во время сна ребенка.
3. Сонливость, гиперактивность, поведенческие проблемы или трудности с обучением и другие когнитивные нарушения.

Б. Полисомнография демонстрирует один из следующих признаков:

1. Одно или несколько обструктивных апноэ, смешанных апноэ или гипопноэ на 1 ч сна (ИАГ ≥ 1).
2. Паттерн обструктивной гиповентиляции, определяемой как гиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт. ст.), в течение не менее 25 % общего времени сна в сочетании с одним или несколькими из следующих признаков:
 - храп;
 - уплощение на кривой носового дыхательного потока;
 - парадоксальные дыхательные движения грудной и брюшной стенок.

В. Эти симптомы не объясняются другим текущим расстройством сна, иными заболеваниями, приемом препаратов или употреблением психоактивных веществ.

Все критерии (А–В) должны быть соблюдены.

Коморбидность эпилепсии и синдрома апноэ сна

Распространенность СОАС у пациентов с эпилепсией составляет 26–44 %, у около 4 % пациентов диагностирован синдром центрального апноэ сна, а 8 % имеют смешанное апноэ во сне [20, 33, 48]. СОАС может играть роль в развитии SUDEP, чаще всего возникающей ночью, преимущественно во сне. Тяжелая степень СОАС связана с повышенным риском SUDEP [16]. СОАС средней и тяжелой степени был выявлен у 53,8 % взрослых с энцефалопатиями развития и эпилептическими (преимущественно синдром Леннокса–Гасто) [43].

На развитие и течение СОАС у больных эпилепсией оказывают влияние различные факторы [27, 33]:

- увеличение массы тела у пациентов с эпилепсией, в том числе на фоне приема некоторых антиэпи-

лептических препаратов (АЭП) (прегабалин, вальпроат, карбамазепин, фелбамат, вигабатрин);

- бензодиазепины могут снизить реактивность дыхательного центра;
- АЭП, воздействующие на рецепторы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК-В) ствола мозга, опосредованно взаимодействуют с μ -опиоидными рецепторами: вальпроевая кислота, габапентин;
- барбитураты и бензодиазепины снижают тонус мышц верхних дыхательных путей;
- стимуляция блуждающего нерва может ухудшать течение уже существующего СОАС, модулирует нейротрансмиссию к мышцам дыхательных путей.

Влияние СОАС на течение эпилепсии. СОАС усиливает фрагментацию сна, вызывает кратковременные тяжелые эпизоды гипоксии и гиперкапнии, что приводит к частым пробуждениям и хронической депривации сна, к стойкой дезадаптивной хеморефлекторной активации симпатической нервной системы. Это может оказывать нежелательные эффекты на различные аспекты эпилепсии, такие как контроль эпилептических приступов, нарушения настроения, когнитивная дисфункция (нарушаются механизмы нейропластичности), сердечно-сосудистая, метаболическая дисфункция, качество жизни, а также имеет вероятную связь с SUDEP [15, 30, 31]. СОАС может приводить к учащению эпилептических приступов [30, 31]. Показано, что у 78 % пациентов начало симптомов СОАС совпало с изменением контроля над эпилептическими приступами: либо увеличение частоты приступов, либо начало новых типов приступов, либо развитие эпилептического статуса. Среди пациентов с эпилепсией и сопутствующим СОАС 23 % имели чрезмерную дневную сонливость (аномальный балл ≥ 10 по шкале сонливости Эпворта), при этом только 9 % пациентов с эпилепсией без СОАС сообщили о дневной сонливости [34].

Диагностика синдрома апноэ сна

Для первичного скрининга апноэ сна часто используются опросники, например STOP-BANG – оценка риска СОАС, шкала сонливости Эпворта, модифицированный опросник Страдлинга, Берлинский опросник и другие шкалы [44]. Классификация Маллампасти (Mallampati test, 1985) может быть полезной для стратификации рисков и определения дальнейшей стратегии лечения СОАС [5]. Консультация оториноларинголога может помочь выявить ЛОР-патологию [4].

К инструментальным методам объективного контроля и диагностики СОАС относятся [1, 5, 8]:

- респираторная полиграфия с оценкой дыхательных усилий (кардиореспираторное и респираторное мониторирование);

- респираторная полиграфия без оценки дыхательных усилий и компьютерная пульсоксиметрия;
- стационарная ПСГ (≥ 7 каналов) (обычно включает 6 электроэнцефалографических отведений).

Проведение стандартной ПСГ ограничивает возможность ее применения в диагностике эпилепсии. ПСГ нередко назначается с целью дифференциальной диагностики различных пароксизмальных эпизодов во сне или диагностики коморбидных нарушений сна при эпилепсии (например, СОАС), но для диагностики эпилепсии необходимо не менее 16 каналов ЭЭГ [21]. При наличии показаний современная ПСГ требует записи ЭЭГ с полноценным количеством электродов (минимум 21 электрод), необходимым для диагностики эпилепсии [19]. Таким образом, у пациентов с эпилепсией и коморбидными расстройствами сна (в том числе дыхательными нарушениями), а также при проведении дифференциального диагноза неэпилептических двигательных и вегетативных событий с эпилептическими приступами во сне рекомендуется применение полного комплекта электродов соответственно международной системе «10–20» [21]. С целью улучшения диагностики эпилепсии и расстройств сна у пациентов с эпилепсией было предложено объединение техники стандартной ПСГ и видеоэлектроэнцефалографического мониторинга – видеоэлектроэнцефалографическая ПСГ. Применяется полный комплект электроэнцефалографических электродов соответственно международной системе «10–20»; анализ ЭЭГ проводится при скорости ЭЭГ – 30 мм/с, а ПСГ – 10 мм/с [2, 3, 17, 21].

Влияние лечения синдрома обструктивного апноэ сна на течение эпилепсии

Имеются данные о том, что редукция СОАС может способствовать снижению частоты и тяжести эпилептических приступов у пациентов с эпилепсией и даже без увеличения дозы АЭП приводит к уменьшению когнитивных нарушений [18, 47].

Уменьшение выраженности СОАС снижает гипоксемию, связанную с апноэ во сне, уменьшает пробуждения из сна с дальнейшим улучшением стабильности сна, снижением вероятности развития эпилептических приступов и уменьшением последствий СОАС, таких как когнитивные нарушения, а также сердечно-сосудистая и метаболическая дисфункции.

Значительный эффект на уменьшение количества приступов обнаружен у взрослых пациентов с резистентной эпилепсией, ассоциированной с СОАС, при применении постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях – СРАР-терапии (Continuous Positive Airway Pressure) [33].

Согласно данным метаанализа [32], пациенты с эпилепсией, получавшие СРАР-терапию, имели сни-

жение частоты приступов и дневной сонливости более чем в 5 раз по сравнению с пациентами, не получавшими данный вид лечения.

Направления в терапии синдрома обструктивного апноэ сна [4, 5, 49]. К основному методу терапии апноэ относится СРАР-терапия. Метод остается стандартом лечения СОАС и в основном фокусируется на механическом расширении верхних дыхательных путей. Но СРАР-терапия имеет ряд ограничений, связанных с низкой приверженностью пациентов к ее применению, – 30–50 % пациентов с апноэ не соблюдают приемлемую приверженность к СРАР-терапии в долгосрочной перспективе [38, 40]. У пациентов с эпилепсией и апноэ приверженность к СРАР-терапии оказалась в 6 раз хуже, чем в группе сравнения, – 78 % (!) пациентов с эпилепсией не сохраняли приверженность к применению этого метода [30]. Лечение ожирения также является важным методом, который может значительно уменьшить проявления апноэ, – тирзепатид, агонист глюкагоноподобного пептида, был одобрен для лечения СОАС в 2024 г. [38]. Лечение заболеваний ЛОР-органов позволяет быстро устранить апноэ, если его причиной была ЛОР-патология (что особенно актуально у детей). Ротовые аппликаторы с постепенным изменением величины выдвижения нижней челюсти считаются менее эффективными методами, но также рекомендованы; при этом важно учитывать возможность ночных приступов [38]. К хирургическим методам терапии относят увулопалатофарингопластику и, в последнее время, стимуляцию подъязычного нерва. Однако крупных исследований, посвященных эффективности данных методов, не проводилось.

Эффективность сультиама в лечении синдрома обструктивного апноэ сна

Еще один терапевтический подход был выявлен путем усиления у пациентов дыхания, которое представляет собой важный компонент как при центральном, так и при обструктивном апноэ во сне [49]. Фермент карбоангидраза 2-го типа (широко представленный в эритроцитах крови и олигодендроцитах центральной нервной системы) был определен как модифицируемая мишень для лечения эпилепсии и высотной гипоксии [37]. Сультиам – наиболее селективный и самый мощный ингибитор карбоангидразы 2-го типа среди АЭП [46]. Он обладает перпендикулярным расположением циклических колец в химической формуле, благодаря чему лучше встраивается в активный сайт карбоангидразы 2-го типа, задействуя большее количество связей Ван-дер-Ваальса [46].

Сультиам – хорошо известный АЭП [6], также уже был рассмотрен как препарат для терапии апноэ [4, 22]. Ингибируя карбоангидразу, он снижает усиление дыхательной петли и улучшает тонус мышц верхних

дыхательных путей — два механизма, которые уменьшают частоту апноэ во сне [40].

Исследование J. Hedner и соавт. (2022) впервые продемонстрировало, что сультиам вызывает значительное снижение частоты обструктивных апноэ во сне (более чем на 20 событий в час в зависимости от дозы), улучшает ночную оксигенацию у пациентов с СОАС со средним или тяжелым течением после 4 нед приема в дозе 200 и 400 мг/сут [22]. В последующих исследованиях была также продемонстрирована высокая эффективность сультиама в терапии СОАС [23, 24, 40]. Новое исследование в отношении сультиама было недавно опубликовано W. Randerath и соавт. (2025) в журнале Lancet [40].

Многоцентровое рандомизированное параллельное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование подбора доз (фазы II) было проведено в 28 клиниках 5 стран (Бельгии, Чешской Республике, Франции, Германии и Испании) [40]. В исследовании участвовали 298 взрослых пациентов (18–75 лет) с СОАС средней и тяжелой степени тяжести (ИАГ от ≥ 15 до ≤ 50 событий в час), которые были рандомизированы в группы плацебо ($n = 75$), сультиама 100 мг ($n = 74$), сультиама 200 мг ($n = 74$), сультиама 300 мг ($n = 75$) в течение 15 нед.

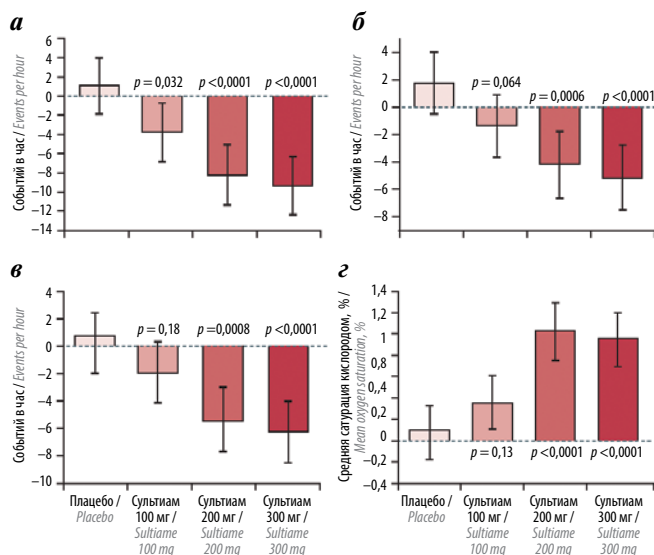


Рис. 1. Абсолютное изменение ИАГ3а (индекс апноэ—гипопноэ с гипопноэ ≥ 3 % десатурации кислорода или пробуждением) (а), ИАГ4 (индекс апноэ—гипопноэ с гипопноэ ≥ 4 % десатурации кислорода) (б), индекса десатурации кислорода (≥ 3 % десатурации) (в) и средней сатурации кислорода (г) между исходным уровнем и 15-й неделей

Fig. 1. Absolute change in AHI3a (apnea—hypopnea index with hypopnea ≥ 3 % oxygen desaturation or awakening) (a), AHI4 (apnea—hypopnea index with hypopnea ≥ 4 % oxygen desaturation) (b), oxygen desaturation index (≥ 3 % desaturation) (c), and mean oxygen saturation (d) between baseline and week 15

По результатам исследования, сультиам снижал тяжесть апноэ сна, ИАГ и индекса десатурации кислорода примерно на 30–50 % (в дозе 200–300 мг/сут).

Анализ изменений среднего значения относительного ИАГ по первичной конечной точке исследования ИАГ3а (индекс апноэ—гипопноэ с гипопноэ ≥ 3 % десатурации кислорода или пробуждением) показал следующие результаты через 15 нед терапии: для сультиама 100 мг: 16,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) $-31,3...-1,4$; $p = 0,032$); для сультиама 200 мг: 30,2 % (95 % ДИ $-45,4...-15,1$; $p < 0,0001$); для сультиама 300 мг: 34,6 % (95 % ДИ $-49,1...-20,0$; $p < 0,0001$) (рис. 1).

Для нарушений сна, связанных с обструктивным апноэ сна, заранее заданный анализ участников с чрезмерной дневной сонливостью (общий балл по шкале сонливости Эпворта ≥ 11 на исходном уровне у 120 (40 %) из 298 участников) показал статистически значимое улучшение общего балла по шкале сонливости Эпворта в группе сультиама 200 мг ($p = 0,031$) (рис. 2).

Фрагментация сна, измеряемая по общему индексу пробуждения, статистически значимо улучшилась в группах 200 и 300 мг со снижением на 5,7 события в час (95 % ДИ $8,7-2,7$; $p = 0,0002$) и 6,7 события в час (95 % ДИ $9,6-3,8$; $p < 0,0001$) соответственно по сравнению с плацебо.

Сультиам не вызывал побочных сердечно-сосудистых эффектов, не влиял на частоту сердечных сокращений; систолическое артериальное давление без учета плацебо увеличилось на 1,0 мм рт. ст. (95 % ДИ $-1,8...3,9$) в группе 100 мг и снизилось на 3,2 мм рт. ст. (95 % ДИ $0,3-6,1$) и 2,0 мм рт. ст. (95 % ДИ $-0,8...4,9$)

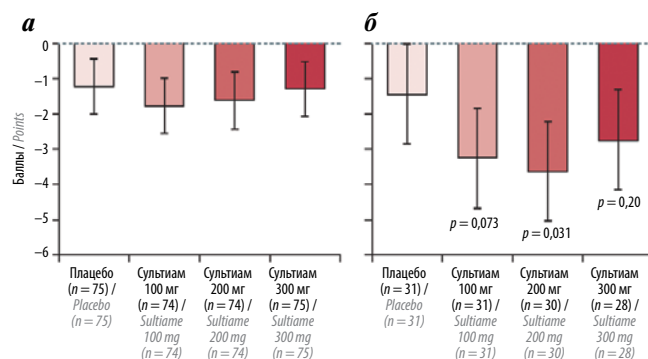


Рис. 2. Абсолютное изменение общего балла между исходным уровнем и 15-й неделей для всех пациентов (а) и пациентов с чрезмерной дневной сонливостью на исходном уровне (общий балл по шкале сонливости Эпворта ≥ 11) (б). Данные представлены скорректированными средними значениями и 95 % доверительными интервалами

Fig. 2. Absolute change in total score between baseline and week 15 for all patients (a) and patients with excessive daytime sleepiness at baseline (Epworth Sleepiness Scale total score ≥ 11) (b). Data are presented as adjusted means and 95 % confidence intervals

в группах 200 и 300 мг соответственно. Среднее снижение диастолического артериального давления без учета плацебо не превышало 2,5 мм рт. ст. и не было ни клинически, ни статистически значимым. Клинически значимого электролитного дисбаланса и других системных различий между группами с течением времени не наблюдалось.

Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов в группах плацебо, сультиама 100, 200 и 300 мг были парестезия (у 7 (9 %) из 75, 16 (22 %) из 74, 32 (43 %) из 74, 43 (57 %) из 75 пациентов соответственно), головная боль (у 6 (8 %), 5 (7 %), 12 (16 %), 11 (15 %) пациентов соответственно).

Сультиама вызывает стойкое дозозависимое уменьшение симптомов обструктивного апноэ сна, ночной гипоксии, улучшает качество сна и уменьшает дневную сонливость, вызванную СОАС. Побочные эффекты были преимущественно легкими или умеренными и дозозависимыми, с наиболее благоприятным соотношением пользы и риска в группе сультиама в дозе 200 мг на ночь. Эти результаты открывают перспективы для нового фармацевтического подхода к лечению пациентов с обструктивным апноэ сна.

Таким образом, в настоящее время существует несколько двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, подтверждающих эффективность сультиама у пациентов с СОАС [22–24] и соответствующих аргументам высокого уровня доказательности.

Международный конгресс Европейского респираторного общества 2022 г. подчеркнул, что доступные

в настоящее время варианты терапии расстройств дыхания во сне включают СРАР-терапию и ее комбинацию с фармакологическими средствами, в частности с сультиамом [12].

Заключение

Иктальное апноэ является частым проявлением эпилептического приступа. При фокальной эпилепсии иктальное апноэ может представлять собой ценный иктальный локализационный признак.

Апноэ во сне может провоцировать эпилептические приступы или усугублять течение эпилепсии.

Следует избегать приема АЭП, которые могут стать причиной развития или усугубления течения СОАС, у пациентов с диагностированным СОАС.

Раннее распознавание СОАС, его терапия могут способствовать повышению внимания, качества жизни и дневной активности, улучшению контроля над эпилептическими приступами, в ряде случаев без усиления противоэпилептической терапии.

Улучшение качества сна у больных эпилепсией может быть обусловленным прямым влиянием АЭП или опосредованным — через редукцию эпилептических приступов или эпилептиформных разрядов во сне, прерывающих сон.

Сультиама — перспективный препарат в лечении СОАС.

Сультиама — препарат выбора в лечении эпилепсии (согласно показаниям), коморбидной с СОАС, у взрослых и детей от 3 лет и старше.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. Эффективная фармакотерапия 2018;(35):34–45. Buzunov R.V., Palman A.D., Melnikov A.Yu. et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Somnologists. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2018;(35):34–45. (In Russ.).
2. Глухова Л.Ю. Электроэнцефалография и нормальный сон. В кн.: Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 167–211. Glukhova L.Yu. Electroencephalography and normal sleep. In: Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Edited by K.Yu. Mukhin, L.Yu. Glukhova, A.A. Kholin. Moscow: Russkiy pechatnyy dom, 2023. Pp. 167–211. (In Russ.).
3. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Видео-ЭЭГ-полисомнография: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2010;(3):21–9. Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Video-EEG-polysomnography: a literature review. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;(3):21–9. (In Russ.).
4. Королева Н.Ю., Маркин А.В. Апноэ, эпилепсия и SUDEP — тесная взаимосвязь. Национальный журнал неврологии 2025;1(27):18–25. Koroleva N.Yu., Markin A.V. Apnea, epilepsy and SUDEP — a close relationship. Natsionalnyy zhurnal neurologii = National Journal of Neurology 2025;1(27):18–25. (In Russ.).
5. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Елфимова Е.М. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов/Российского общества сомнологов по диагностике и лечению обструктивного апноэ сна у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Евразийский кардиологический журнал 2024;3:627. Litvin A.Yu., Chazova I.E., Elfimova E.M. et al. Clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiologists/Russian Society of Somnologists for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in patients with cardiovascular diseases. Evraziyskiy kardiologicheskii zhurnal = Eurasian Journal of Cardiology 2024;3:627. (In Russ.).
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Маркин А.В. Эффективность и переносимость сультиама в лечении эпилепсии: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):25–40. DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Markin A.V. Efficacy and tolerability of sultiyame in the treatment of epilepsy: a literature review. zhurnal

- detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):25–40. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40
7. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 256 с.
Poluektov M.G. Diagnostics and Treatment of Sleep Disorders. Moscow: MEDpress-inform, 2016. 256 p. (In Russ.).
 8. Alex R.M., Behbehani K., Watenpaugh D.E. Assessment of obstructive sleep apnea phenotypes from routine sleep studies: a new approach to precision medicine. In: Computational Biomechanics for Medicine. Springer, 2023. Pp. 173–192.
 9. Beniczky S., Tatum W.O., Blumenfeld H. et al. Seizure semiology: ILAE glossary of terms and their significance. *Epileptic Disord* 2022;24(3):447–95.
 10. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al. The AASM Manual for the Snoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications. Version 2.2. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
 11. Berry R.B., Quan S.F., Abreu A.R. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, Terminology and Technical Specification. Version 2.6. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2020.
 12. Bradicich M., Siciliano M., Schiavi E. et al. ERS International Congress 2022: highlights from the Sleep Disordered Breathing Assembly. *ERJ Open Res* 2023;9(2):00582–2022.
 13. Bruno E., Maira G., Biondi A., Richardson M.P. Ictal hypoxemia: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2018;63:7–13.
 14. Carosella C.M., Gottesman R.F., Kucharska-Newton A. et al. Sleep apnea, hypoxia, and late-onset epilepsy: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Sleep* 2024;47(6):zsad233.
 15. Chen R., Liao H., Chen X. et al. Carbonic anhydrase inhibitors: a new dawn for the treatment of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206(8):1049, 1050.
 16. Cheng J.Y. Risk of sudden unexpected death in people with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Res* 2021;176:106729. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106729
 17. Chocroverty S., Montagna P. Sleep and epilepsy. In: *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. 3rd edn. Elsevier Inc, 2009. Pp. 499–529.
 18. Chokorek A., Abou-Khalil B., Malow B. Obstructive sleep apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology* 2007;69:1823.
 19. Chong D.J., Bazil C.W. Overview of electroencephalography and epilepsy. In: *Review of Sleep Medicine*. 3rd edn. 2012. Pp. 219–256.
 20. Economou N.T., Dikeos D., Andrews N., Foldvary-Schaefer N. Use of the Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;31:123–6.
 21. Foldvary N., Malow B. Video-EEG polysomnography. In: *Sleep and Epilepsy: The Clinical Spectrum*. Elsevier Science B.V., 2002. Pp. 293–311.
 22. Hedner J., Stenlöf K., Zou D. et al. A randomized controlled clinical trial exploring safety and tolerability of sulthiame in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205(12):1461–9.
 23. Hoff E., Musovic S., Komai A.M. et al. The effect of sulthiame on potential biomarkers in moderate to severe obstructive sleep apnoea. *ERJ Open Res* 2024;10(6):00342–2024. DOI: 10.1183/23120541.00342-2024
 24. Hoff E., Strassberger C., Zou D. et al. Modification of endotypic traits in OSA by the carbonic anhydrase inhibitor sulthiame. *Chest* 2024;165(3):704–15.
 25. International classification of sleep disorders. 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
 26. International Classification of Sleep Disorders. 3rd edn. Text Revision. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2023.
 27. Javaheri S., Randerath W.J., Safwan Badr M., Javaheri S. Medication-induced central sleep apnea: a unifying concept. *Sleep* 2024;47(8):zsae038. DOI: 10.1093/sleep/zsae038
 28. Lacuey N., Hampson J.P., Harper R.M. et al. Limbic and paralimbic structures driving ictal central apnea. *Neurology* 2019;92:e655–69.
 29. Lacuey N., Vilella L., Hampson J.P. et al. Ictal laryngospasm monitored by video-EEG and polygraphy: a potential SUDEP mechanism. *Epileptic Disord* 2018;20(2):146–50.
 30. Latreille V., Bubrick E.J., Pavlova M. Positive airway pressure therapy is challenging for patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med* 2018;14(7):1153–9. DOI: 10.5664/jcsm.7214
 31. Latreille V., St Louis E.K., Pavlova M. Comorbid sleep disorders and epilepsy: a narrative review and case examples. *Epilepsy Res* 2018;145:185–97.
 32. Lin Z., Si Q., Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath* 2017;21(2):263–70. DOI: 10.1007/s11325-016-1391-3
 33. Malow B.A., Levy K., Maturen K., Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000;55(7):1002–7.
 34. Manni R., Terzaghi M., Arbasino C. et al. Obstructive sleep apnea in a clinical series of adults epilepsy patients: frequency and features of the comorbidity. *Epilepsia* 2003;44:836. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2003.55702.x
 35. Micalizzi E., Vaudano A.E., Ballerini A. et al. Ictal apnea: a prospective monocentric study in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2022;29(12):3701–10.
 36. Nobis W.P., González Otárola K.A., Templer J.W. et al. The effect of seizure spread to the amygdala on respiration and onset of ictal central apnea. *J Neurosurg* 2020;132(5):1313–23. DOI: 10.3171/2019.1.JNS183157
 37. Nocentini A., Donald W.A., Supuran C.T. Human carbonic anhydrases. *Carbonic Anhydrases* 2019;151–85.
 38. Pavlova M., Radmand R., Lee J. et al. The impact of sleep apnea on epilepsy treatment outcomes. *Expert Rev Neurother* 2025;25(10):1143–6. DOI: 10.1080/14737175.2025.2546866
 39. Pornsriniyom D., Kim H.W., Bena J. et al. Effect of positive airway pressure therapy on seizure control in patients with epilepsy and obstructive sleep apnea. *Epilepsy Behav* 2014;37:270–5.
 40. Randerath W., Grote L., Stenlöf K. et al. Sulthiame once per day in obstructive sleep apnoea (FLOW): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2 trial. *Lancet* 2025;406(10514):1983–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01196-1
 41. Rytlin P., Nashef L., Lhatoo S.D. et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12(10):966–77. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70214-X
 42. Schmickl C.N., Owens R.L., Edwards B.A. et al. OSA endotypes: what are they and what are their potential clinical implications? *Curr Sleep Medicine Rep* 2018;4:231–42.
 43. Sivathamboo S., Myers K.A., Pattichis A. et al. Sleep and respiratory abnormalities in adults with developmental and epileptic encephalopathies using polysomnography and video-EEG monitoring. *Epilepsia Open* 2023;8(3):1157–68. DOI: 10.1002/epi4.12772
 44. Sripradit M., Alan F.G., Wongsritrang K. et al. Identifying obstructive sleep apnea in patients with epilepsy: a cross-sectional multicenter study. *Seizure* 2022;100:87–94. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.06.017
 45. Subramani K., Paul A. Laryngospasm during subarachnoid block. *Br J Anaesth* 2005;94(5):668–70. DOI: 10.1093/bja/aei099
 46. Temperini C., Innocenti A., Mastrolorenzo A. et al. Carbonic anhydrase inhibitors. Interaction of the antiepileptic drug sulthiame with twelve mammalian isoforms: kinetic and X-ray crystallographic studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17(17):4866–72.
 47. Vaughn B., D'Cruz O., Beach R., Messenheimer J. Improvement of epileptic seizure control with treatment of obstructive sleep apnea. *Seizure* 1996;5:73–8. DOI: 10.1016/s1059-1311(96)80066-5

48. Vendrame M., Jackson S., Syed S. et al. Central sleep apnea and complex sleep apnea in patients with epilepsy. *Sleep Breath* 2014;18(1):119–24.
DOI: 10.1007/s11325-013-0858-8

49. Xu B., Gaynor-Sodeifi K., Kundel V. Obstructive sleep apnea: an evolving therapeutic landscape with an emerging role for incretin-based therapies. *Adv Ther* 2025;42(9):4255–69.
DOI: 10.1007/s12325-025-03312-6

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ю. Глухова / L.Yu. Glukhova: <https://orcid.org/0000-0003-4707-8991>

А.В. Маркин / A.V. Markin: <https://orcid.org/0000-0001-9510-4918>

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.