

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Лекарственная терапия
плексиформных нейрофибром
при нейрофиброматозе 1-го типа:
возможные нежелательные явления
и их коррекция*

*Опыт применения зонисамида
у детей в реальной клинической
практике*

*Клинический полиморфизм миелита
в неврологической практике*

*Путь от теории к практике
диагностики и лечения пациентов
со спинальной мышечной атрофией*

*Спинальная мышечная атрофия –
больше, чем двигательные нарушения*



№ 2

2 0 2 4

ТОМ 19 / VOL. 19

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

www.rjcn.ru

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

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

ТОМ 19
№ 2
2 0 2 4

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

Учредители:

А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

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

Адрес редакции:

115478 Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

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

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

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

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru

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

*Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи, информа-
ционных технологий и массовых
коммуникаций ПИ № ФС 77-22926
от 12 января 2006 г.*

**При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«Русский журнал детской неврологии»
обязательна. Редакция не несет
ответственности за содержание
публикуемых рекламных материалов.
В статьях представлена точка зрения
авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции.**

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

Русский журнал детской неврологии.
2024. Том 19. № 2. 1–96.

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

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

Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Карлов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

VOL. 19
№ 2
2024

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Publisher PH “ABV-Press”

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

Editorial Office:

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

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylaeva

e-mail: rjcn@epileptologist.ru

*Coordinator of public relations,
journalist* **E.K. Moiseeva**

Editor **A.V. Lukina**

Proofreader **N.A. Vilenkina**

Designer **E.V. Stepanova**

Maker-up **E.V. Stepanova**

Subscription & Distribution Service:

I.V. Shurgaeva, base@abvpress.ru

Project Manager

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

a.donskih@abvpress.ru

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

Technologies and Mass Media

(ПИ No. ФС 77-22926

dated 12 January 2006).

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

The editorial board is not responsible for advertising content.

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

ISSN 2073-8803 (Print)

ISSN 2412-9178 (Online)

Russkiy Zhurnal Detskoy Nevrologii.
2024. Volume 19. № 2. 1–96.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH “ABV-Press”,
2024

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

2000 copies. Free distribution.

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Karlov, Vladimir A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- А.М. Пивоварова, М.Ю. Дорофеева, А.Р. Забродина, С.В. Боченков, А.В. Григорьева, З.К. Горчханова, В.Р. Воронина*
Лекарственная терапия плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа. Возможные нежелательные явления и их коррекция 8
- М.Ю. Бобылова, И.В. Волков, О.К. Волкова, И.С. Бахтин, Д.И. Гукосьян, О.А. Рахманина, М.В. Бархатов, И.Г. Шукина, Ю.Ю. Калинина, К.Ю. Мухин*
Опыт применения зонисамида у детей в реальной клинической практике (мультицентровое наблюдение) 20

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А.А. Кондратов, А.С. Котов*
Клинический полиморфизм миелита в неврологической практике. Лекция с описанием клинических случаев. 33

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- М.Ю. Бобылова, М.О. Абрамов, К.Ю. Мухин*
Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54*: клиническая и электроэнцефалографическая характеристика на примере 3 случаев 49
- В.С. Халилов, А.Н. Кисляков, А.А. Холин, У.А. Кукота, Н.А. Медведева, А.С. Шаповалов, А.Е. Друй*
Локальная внутримозговая форма диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли – новый представитель группы эпилептогенных новообразований? 64
- Г.С. Голосная, О.Н. Красноруцкая, Н.А. Ермоленко, В.Л. Ефимова, Т.А. Ларионова, Д.М. Субботин, Д.А. Феклистов, М.Д. Тысячина*
Синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа. Описание клинического случая 72

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Путь от теории к практике диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией 80**
- Спинальная мышечная атрофия – больше, чем двигательные нарушения 89**

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- A.M. Pivovarova, M.Yu. Dorofeeva, A.R. Zabrodina, S.V. Bochenkov, A.V. Grigoryeva, Z.K. Gorchkhanova, V.R. Voronina*
Pharmacotherapy of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. Possible adverse events and their management 8
- M.Yu. Bobylova, I.V. Volkov, O.K. Volkova, I.S. Bakhtin, D.I. Gukosyan, O.A. Rakhmanina, M.V. Barkhatov, I.G. Shchukina, Yu.Yu. Kalinina, K.Yu. Mukhin*
Experience of using zonisamide in children in routine clinical practice (a multicenter study) 20

REVIEWS AND LECTURES

- A.A. Kondratov, A.S. Kotov*
Clinical polymorphism of myelitis in neurologic practice. Lecture with description of clinical cases . . . 33

CLINICAL CASES

- M.Yu. Bobylova, M.O. Abramov, K.Yu. Mukhin*
Pontocerebellar hypoplasia caused by the TSEN54 mutation: clinical and electroencephalographic characteristics based on 3 cases 49
- V.S. Khalilov, A.N. Kislyakov, A.A. Kholin, U.A. Kukota, N.A. Medvedeva, A.S. Shapovalov, A.E. Druy*
Local intracerebral form of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor – a new entity of the group of epileptogenic neoplasms? 64
- G.S. Golosnaya, O.N. Krasnorutskaya, N.A. Ermolenko, V.L. Efimova, T.A. Larionova, D.M. Subbotin, D.A. Feklistov, M.D. Tsyachina*
Mitochondrial DNA depletion syndrome 13. A case report 72

CONFERENCES, SYMPOSIA, MEETINGS

- The path from theory to practice in the diagnosis and treatment of patients with spinal muscular atrophy 80**
- Spinal muscular atrophy is more than a movement disorder 89**

Лекарственная терапия плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа. Возможные нежелательные явления и их коррекция

А.М. Пивоварова, М.Ю. Дорофеева, А.Р. Забродина, С.В. Боченков, А.В. Григорьева, З.К. Горчханова, В.Р. Воронина

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

Контакты: Александра Михайловна Пивоварова ampivovarova@gmail.com

Нейрофиброматоз 1-го типа – мультисистемное генетическое заболевание, предрасполагающее к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей, обусловленное мутациями гена *NF1*. Клинические проявления заболевания разнообразны и носят возрастзависимый характер. Одним из наиболее частых осложнений нейрофиброматоза 1-го типа является развитие доброкачественных опухолей периферических нервов – плексиформных нейрофибром. Стандартов оказания медицинской помощи пациентам с нейрофиброматозом в РФ ранее не было, и лечение его осложнений, плексиформных нейрофибром, ограничивалось лишь симптоматической терапией и повторными хирургическими вмешательствами. В последние несколько лет подход к лечению пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, осложненным плексиформными нейрофибромами, изменился благодаря возможности применения таргетного препарата селуметиниба. В клинических исследованиях у 65 % пациентов детского возраста был достигнут частичный ответ (уменьшение объема плексиформных нейрофибром на 20 % и более) более 3 циклов (месяцев), у 56 % – длительный ответ на терапию (год и более) без применения травмирующих хирургических вмешательств. В нашей стране по программе раннего доступа и после регистрации в РФ (с января 2021 г. и по настоящее время) селуметинибом были обеспечены более 200 детей. В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева препарат был назначен 104 пациентам, из них под динамическим наблюдением в период с апреля 2021 г. по октябрь 2023 г. находилось 54 пациента. Наиболее частыми нежелательными явлениями на фоне приема селуметиниба у наших пациентов были кожная сыпь (угревидная сыпь/макуло-папулезные или экзематозные высыпания), сухость кожи, изменение цвета и выпадение волос, паронихии и бессимптомное повышение уровня креатинфосфокиназы. В статье представлена информация по основным нежелательным явлениям селуметиниба и мерам их возможной профилактики, даны рекомендации по динамическому наблюдению пациентов.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, плексиформные нейрофибромы, селуметиниб, нежелательные явления, контроль токсичности, профилактика осложнений

Для цитирования: Пивоварова А.М., Дорофеева М.Ю., Забродина А.Р. и др. Лекарственная терапия плексиформных нейрофибром при нейрофиброматозе 1-го типа. Возможные нежелательные явления и их коррекция. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):8–19.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19>

Pharmacotherapy of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. Possible adverse events and their management

A.M. Pivovarova, M.Yu. Dorofeeva, A.R. Zabrodina, S.V. Bochenkov, A.V. Grigoryeva, Z.K. Gorchkhanova, V.R. Voronina

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

Contacts: Aleksandra Mikhaylovna Pivovarova ampivovarova@gmail.com

Neurofibromatosis type 1 is a multisystem genetic disorder associated with an increased risk of benign and malignant tumors due to mutations in the *NF1* gene. Clinical manifestations of the disease vary and depend on the patient's age. One of the most common complications of neurofibromatosis type 1 is plexiform neurofibroma – a benign tumor affecting peripheral nerves. For a long time, there had been no standard care for such patients in the Russian Federation; treatment of plexiform neurofibromas was usually limited to symptomatic therapy and repeated surgical interventions. In the last few years, treatment approach to patients with neurofibromatosis type 1 complicated by plexiform neurofibromas changed, since a targeted drug, selumetinib became available. In clinical trials, 65 % of children receiving selumetinib demonstrated a partial response (reduction in the volume of plexiform neurofibromas by 20 % or more) for more than 3 cycles (months), 56 % of children demonstrated a long-term response (a year or more) without traumatic surgical interventions. In our country, more than 200 children have already received selumetinib under the early access program after its registration in the Russian Federation (January 2021). In Yu.E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, the drug was prescribed to 104 patients; of them, 54 patients were followed up between April 2021 and October 2023. The most common adverse events associated with selumetinib in our patients included skin rash (acne/maculopapular rash or eczema), dry skin, hair discoloration and hair loss, paronychia, and an asymptomatic elevation of creatine phosphokinase. This article provides information on the most common adverse events of selumetinib therapy, preventive measures, and recommendations for patient follow-up.

Keywords: neurofibromatosis type 1, plexiform neurofibromas, selumetinib, adverse events, toxicity control, prevention of complications

For citation: Pivovarova A.M., Dorofeeva M.Yu., Zabrodina A.R. et al. Pharmacotherapy of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. Possible adverse events and their management. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(2):8–19. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-8-19>

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – мультисистемное генетическое заболевание, предрасполагающее к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей, обусловленное мутациями гена *NF1*. Является одним из наиболее распространенных генетических заболеваний с опухолевым синдромом. Характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и полной пенетрантностью к возрасту 20 лет. Как правило, манифестирует в раннем возрасте и прогрессирует в процессе жизни. Экспрессивность гораздо менее предсказуема. Влияние мутаций гена *NF1* на экспрессию и функцию белка в значительной степени может

различаться у близких родственников, а также у одного пациента в зависимости от возраста [2, 19, 22].

Ген *NF1* кодирует белок нейрофибромин, который является супрессором опухолевого роста. Генеративные мутации хотя бы 1 из аллелей приводят к развитию заболевания. Описано 3084 варианта генеративных мутаций в этом гене, но в связи с высокой гетерогенностью и вариативностью экспрессии отсутствует четкая взаимосвязь генотипа с фенотипом [4, 7, 10]. Только 3 варианта мутаций *NF1*, связанных с фенотипом, определены в настоящее время. Они различаются тяжестью течения и клиническими проявлениями (табл. 1) [13].

Таблица 1. Мутации в гене *NF1*, связанные с фенотипом

Table 1. *NF1* gene mutations affecting the phenotype

Синдром Syndrome	Клинические проявления Clinical manifestations
<i>NF1</i> -микроделеционный синдром (OMIM: 613675) <i>NF1</i> microdeletion syndrome (OMIM: 613675)	Раннее появление большого числа кожных нейрофибром. Деформация лицевой части черепа. Задержка развития и/или когнитивные нарушения. Пороки сердца. Скелетные аномалии Early development of multiple cutaneous neurofibromas. Facial skull deformity. Developmental delay and/or cognitive impairment. Heart defects. Skeletal abnormalities
Делеции отдельных аминокислот <i>NF1</i> (с.2970_2972del [p.Met992del]) <i>NF1</i> deletions affecting individual amino acids (c.2970_2972del [p.Met992del])	Более легкое течение заболевания. Множественные пятна цвета «кофе с молоком» в сочетании с пигментными пятнами типа веснушек или без них. Отсутствие видимых нейрофибром Milder disease. Multiple café au lait spots with or without pigment spots such as freckles. No visible neurofibromas
Любая из миссенс-мутаций в кодоне Arg1809 экзона 29 Any missense mutation in the Arg1809 codon of exon 29	Множественные пятна цвета «кофе с молоком». Трудности в обучении. Низкорослость. Стеноз клапана легочной артерии. Отсутствие видимых плексиформных нейрофибром или симптоматических глиом зрительного нерва Multiple café au lait spots. Learning difficulties. Stunting. Pulmonary valve stenosis. No visible plexiform neurofibromas or symptomatic optic nerve gliomas

Нейрофиброматоз 1-го типа является распространенным среди редких/орфанных заболеваний, частота встречаемости в популяции составляет 1 случай на 3 тыс. новорожденных. В среднем считается, что частота мутаций составляет около 1 на 10 тыс. гамет, что в 10 раз выше, чем при других наследственных заболеваниях.

Нейрофибромин играет важную роль в подавлении опухолевого роста, ингибируя пролиферацию клеток через сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK и другие пути. Наиболее выражена экспрессия нейрофибромина в спинном и головном мозге, а также в периферической нервной системе [2].

Клинические проявления заболевания разнообразны и носят возрастзависимый характер:

- гиперпигментированные пятна (цвета «кофе с молоком»);
- веснушчатость в подмышечной и паховой областях;
- кожные и подкожные нейрофибромы;
- плексиформные нейрофибромы (ПН);
- глиомы зрительных нервов;
- аномалии костной системы;
- гамартомы радужной оболочки глаза;
- особенности психоречевого и психомоторного развития.

Отсутствие возможности в настоящее время сделать прогноз о развитии, характере и степени выраженности осложнений НФ1, а также высокий онкогенный потенциал заболевания требуют постоянного динамического наблюдения пациентов для мониторинга их состояния и своевременного оказания медицинской помощи в случае прогрессирования симптомов болезни [3].

Одним из наиболее частых осложнений НФ1 является развитие ПН – доброкачественных опухолей оболочек периферических нервов. В отличие от кожных и подкожных нейрофибром, ПН часто выявляются в детском возрасте и считаются врожденным состоянием, могут возникать в любой части тела, включая голову и шею, глазницу, конечности, грудную клетку, брюшную полость и таз. Рост опухоли может привести к гипертрофии и пигментации наружных кожных покровов. Увеличение объема ПН может протекать бессимптомно, но при росте опухоли высоковероятно сдавление внутренних органов, нервов, сосудов, что приводит к нарушению их функций, развитию болевого синдрома и косметических дефектов, ограничению движений, что способствует снижению качества жизни, развитию депрессии, тревожных расстройств, нарушению социализации пациентов. Рост ПН может продолжаться на протяжении всей жизни пациента, но наиболее высок в первые годы жизни.

Стандартов оказания медицинской помощи пациентам с НФ1 в РФ ранее не было, и лечение осложне-

ний ПН ограничивалось лишь симптоматической терапией и повторными хирургическими вмешательствами.

В связи с тем, что ПН вовлекают в процесс не только нервы, но и окружающие ткани, радикальная резекция таких опухолей может быть проведена только в ~15 % случаев. Оперативное вмешательство часто выполнялось лишь с целью уменьшения объема опухолевой массы и купирования ПН-ассоциированных симптомов. Риск рецидива опухоли очень высок не только при частичной резекции, но и после радикально выполненных вмешательств [2, 15, 16].

Проведение лучевой терапии ПН противопоказано в связи с риском развития злокачественных новообразований оболочки периферических нервов [11, 18].

В последние несколько лет подход к лечению пациентов с НФ1, осложненным ПН, изменился благодаря возможности применения таргетного препарата селуметиниба.

В апреле 2020 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) был одобрен селуметиниб в качестве монотерапии симптоматических неоперабельных ПН у пациентов детского возраста от 2 лет и старше с НФ1. Летом 2021 г. селуметиниб также был зарегистрирован в Европейском союзе. В РФ селуметиниб в качестве монотерапии симптоматических неоперабельных ПН у пациентов детского возраста от 3 лет и старше с НФ1 был зарегистрирован 01.11.2021.

Селуметиниб представляет собой пероральный высокоселективный ингибитор MEK1/2, который разработан для лечения ПН при НФ1. Нормальный нейрофибромин подавляет сигнальный путь Ras-Raf. Нейрофибромин регулирует активность сигнального пути Ras-Raf, удерживая Ras в неактивной форме, что приводит к подавлению пролиферации клеток и усилению их гибели. После активации при взаимодействии с лигандом (например, фактором роста) мембранные рецепторы стимулируют обмен гуаниновых нуклеотидов с формированием активированного комплекса Ras и ГТФ. Таким образом, нейрофибромин подавляет активацию последующих белков сигнального пути Ras, включая MEK [2, 22]. Дефектный нейрофибромин не способен переводить активную форму Ras-ГТФ в неактивную Ras-ГДФ, Ras-ГТФ остается активным и потенцирует передачу сигналов по сигнальному пути RAS-RAF-MEK-ERK.

Селуметиниб блокирует активность MEK и сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK. Таким образом, ингибирование MEK может блокировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток, в которых активирован сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK [1].

Эффективность и безопасность селуметиниба оценивали в открытом несравнительном многоцентровом

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные явления в исследовании SPRINT, n (%)
Table 2. Most common adverse events in the SPRINT study, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Степень тяжести по СТСАЕ версии 4.0 CTCAE 4.0 grading scale for adverse events			
	I	II	III	IV
Рвота Vomiting	30 (60,0)	8 (16,0)	2 (4,0)	–
Повышение уровня креатинфосфокиназы крови Elevated creatine phosphokinase	31 (62,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Сухость кожи Dry skin	20 (40,0)	13 (26,0)	1 (2,0)	–
Диарея Diarrhea	24 (48,0)	2 (4,0)	7 (14,0)	–
Тошнота Nausea	27 (54,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	–
Акнеформный дерматит Acneiform dermatitis	16 (32,0)	11 (22,0)	3 (6,0)	–
Боль в животе Abdominal pain	23 (46,0)	5 (10,0)	–	–
Оральный мукозит Oral mucositis	18 (36,0)	7 (14,0)	–	–
Утомляемость Fatigue	22 (44,0)	1 (2,0)	–	–
Макуло-папулезный дерматит Maculopapular rash	17 (34,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	–

Примечание. Здесь и далее: СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) – Общие терминологические критерии нежелательных явлений.
Note. Here and further: CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events.

исследовании II фазы SPRINT с участием 50 детей с НФ1 с неоперабельными ПН, приводящими к клинически значимым осложнениям. Пациенты получали селуметиниб в суточной дозе 25 мг/м² перорально дважды в день по непрерывному графику дозирования (1 цикл = 28 дней). Пациенты с момента включения в исследование могли продолжать лечение в течение максимум 2 лет, если не наблюдался частичный ответ, в этом случае лечение могло продолжаться до тех пор, пока не будут выполнены критерии прекращения исследования (терапию прекращали при отсутствии клинической пользы у пациента, развитии неприемлемой токсичности или прогрессировании ПН, или по усмотрению исследователя) (протокол исследования SPRINT).

По результатам исследования у большинства пациентов на фоне терапии селуметинибом наблюдалось уменьшение объема ПН, а также увеличение выживаемости без прогрессирования у пациентов с неоперабель-

ными симптоматическими ПН. Некоторое улучшение в отношении по крайней мере 1 ПН-ассоциированного осложнения было отмечено у 68 % пациентов [6, 9].

Более 1 нежелательного явления (НЯ) было зарегистрировано у 49 (98 %) пациентов. Большинство (97 %) НЯ на фоне терапии селуметинибом были I–II степени тяжести. Только 3 (6 %) пациента имели НЯ IV степени тяжести (повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК), гиперурикемия, изъязвление кожи) [8]. Наиболее частые НЯ представлены в табл. 2.

Наиболее частые НЯ, зарегистрированные в исследовании SPRINT, включали желудочно-кишечные и дерматологические осложнения, которые наблюдались практически у 90 % пациентов. Наиболее распространенными дерматологическими НЯ были алопеция, кожные инфекции, паронихии, макуло-папулезная сыпь, акнеформная сыпь, изъязвления кожи, сухость кожи. Наиболее частые типы высыпаний: акнеформная сыпь (54 %), макуло-папулезная сыпь (39 %) и экзема (28 %).

Таблица 3. Рекомендации по изменению дозы при развитии нежелательных явлений, связанных с применением селуметиниба
Table 3. Recommended dose modifications for adverse events associated with selumetinib

Степень тяжести по СТСАЕ CTCAE grade	Рекомендации по изменению дозы Recommended dose modification
I или II (переносимая – контролируется с помощью поддерживающей терапии) Grade I or II (tolerable – can be managed with supportive care)	Продолжать терапию и контролировать состояние по клиническим показаниям Continue treatment and monitor as clinically indicated
II (непереносимая – не контролируется с помощью поддерживающей терапии) или III Grade II (intolerable – cannot be managed with supportive care) or Grade III	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или I степени, снизить дозу на 1 уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных явлениях) Interrupt treatment until toxicity is grade 0 or I and reduce by one dose level when resuming therapy (according to recommended dose reductions for adverse reactions)
IV	Приостановить терапию до уменьшения токсичности до 0 или I степени, снизить дозу на 1 уровень при возобновлении терапии (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных явлениях). Рассмотреть необходимость прекращения терапии Interrupt treatment until toxicity is grade 0 or I, reduce by one dose level when resuming therapy (according to recommended dose reductions for adverse reactions). Consider discontinuation

Сыпь III степени тяжести наблюдалась у 8 % пациентов. Сыпь привела к прекращению приема препарата у 11 % пациентов и снижению дозы у 4 % пациентов [8].

Также в исследовании оценивались НЯ, представляющие особый интерес:

- отслойка пигментного эпителия сетчатки;
- центральная серозная хориоретинопатия и окклюзии вен сетчатки;
- снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ);
- злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов.

Ни у одного из пациентов не наблюдалось симптоматических изменений ФВЛЖ или эффектов, угрожающих функции органа зрения.

Большинство НЯ были управляемыми и не требовали прекращения терапии. В табл. 3 представлены рекомендации по коррекции дозы селуметиниба в за-

висимости от степени выраженности НЯ по шкале СТСАЕ [1, 8].

В исследовании фазы II SPRINT у 17 (34 %) пациентов имело место хотя бы 1 снижение дозы препарата и 5 (10 %) пациентам потребовалось снижение дозы более 2 раз.

В нашей стране с января 2021 г. по программе раннего доступа (до регистрации в РФ) и по настоящее время селуметиниб получили более 200 детей.

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии (НИКИПидХ) им. акад. Ю.Е. Вельтищева препарат был назначен 104 пациентам, из них под динамическим наблюдением в период с апреля 2021 г. по октябрь 2023 г. находилось 54 пациента. Выявленные НЯ представлены в табл. 4.

Наиболее часто у наших пациентов регистрировались следующие НЯ: кожная сыпь (угревидная сыпь/

Таблица 4. Нежелательные явления, выявленные на фоне приема селуметиниба у пациентов Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Table 4. Adverse events registered among patients receiving selumetinib in Yu.E. Veltishev Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Кожная сыпь, зуд Skin rash, itching	48	88,8
Угревидная сыпь/макуло-папулезные или экзематозные высыпания Acneiform dermatitis/maculopapular or eczema-like rash	25	46,2
Сухость кожи Dry skin	31	57,4

Окончание табл. 4
End of table 4

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, n Number of patients, n	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Носовые кровотечения Nosebleeds	12	22,2
Изменение цвета волос Changes in hair color	25	46,3
Выпадение волос Hair loss	24	44,4
Стоматит Stomatitis	7	12,9
Паронихии Paronychia	25	46,2
Тошнота Nausea	11	20,4
Диарея Diarrhea	14	25,9
Боли в животе Abdominal pain	6	11,1
Отечность Edema	9	16,6
Повышение уровня креатинфосфокиназы крови Elevated creatine phosphokinase	21	38,9
Снижение фракции выброса левого желудочка Reduced left ventricular ejection fraction	1	1,8
Увеличение массы тела Weight gain	4	7,4

макуло-папулезные или экзематозные высыпания), сухость кожи, изменение цвета и выпадение волос, паронихии и бессимптомное повышение уровня КФК крови. На рис. 1–3 представлены дерматологические НЯ, зафиксированные у наших пациентов.



Рис. 1. Угревидная сыпь
Fig. 1. Acneiform rash



Рис. 2. Макуло-папулезная сыпь
Fig. 2. Maculopapular rash



Рис. 3. Сухость кожи

Fig. 3. Dry skin

У 6 (11 %) пациентов отмечались НЯ III степени, потребовавшие временной отмены препарата и в дальнейшем – приема препарата в сниженной дозе, у остальных пациентов НЯ были I–II степени тяжести. В табл. 5 представлены данные по изменению дозы препарата у пациентов, имеющих НЯ.

В зависимости от возраста пациента кожная сыпь, вызванная приемом селуметиниба, будет иметь свои особенности. Так, например, у пациентов препубертатного возраста чаще возникает макуло-папулезная сыпь, а у пациентов в постпубертатном периоде – акнеформная сыпь. Наиболее распространенные дерматологические НЯ селуметиниба легко распознать и вылечить, что дает возможность пациенту продолжать лечение препаратом в рекомендованной дозе [6, 8, 20].

В табл. 6 представлены характеристики степеней тяжести НЯ, связанных с сыпью, согласно СТСАЕ версии 5.0 [14].

Рекомендации по предотвращению и коррекции НЯ у пациентов, принимающих селуметиниб. Контроль кожной токсичности имеет решающее значение для продолжения жизненно важного лечения. Цель профилактики осложнений заключается в предотвращении снижения дозы или отмены препарата. Конечно, снижения дозы или отмены препарата следует избегать. Раннее лечение дерматологической токсичности, связанной с терапией селуметинибом, может свести к минимуму необходимость перерывов в лечении [12]. Перерыв в терапии селуметинибом повышает риск прогрессирования ПН. В исследовании SPRINT большинству пациентов с прогрессированием ПН на фоне терапии ранее было проведено снижение дозы селуметиниба.

Особое внимание должно быть направлено на воспаление кожи, инфекцию и дефекты кожного барьера, такие как сухость и трещины. Поэтому важно информировать пациентов о профилактических мерах, таких как:

Таблица 5. Изменение дозы препарата у пациентов, имеющих нежелательные явления

Table 5. Dose modifications in patients with adverse events

Изменение дозы Dose modification	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Снижение (однократное) Dose reduction (single)	29 (53,7)
Временная отмена Dose interruption	11 (20,4)
Отмена в связи с непереносимостью Discontinuation due to intolerable adverse events	–

- отказ от лосьонов на спиртовой основе и раздражающих продуктов;
- необходимость использования мягких очищающих средств;
- необходимость регулярного использования смягчающих средств;
- соблюдение мер защиты от солнца;
- ношение свободной одежды из натуральных тканей.

Необходимо помнить, что раннее лечение дерматологической токсичности, связанной с терапией селуметинибом, может свести к минимуму необходимость перерывов в лечении. При кожной токсичности умеренной и тяжелой степени врач, курирующий пациента, должен тесно сотрудничать с дерматологом. Несмотря на симптоматическую терапию, может оказаться необходимым снижение дозы селуметиниба (однократное или повторное). Если снижение дозы не приводит к разрешению или снижению выраженности симптомов, следует рассмотреть возможность прекращения терапии препаратом [5, 14].

При возникновении у пациента паронихии необходимо проводить увлажнение пораженного участка и антисептические ванночки с хлоргексидином по 10–15 мин 3–4 раза в день, избегать травмирования пораженного участка, применить тейпирование ногтевого валика, использовать топические антибактериальные препараты (например, мупироцин), топические глюкокортикостероиды и/или топические противогрибковые средства. В зависимости от тяжести течения может потребоваться частичная резекция ногтя или вскрытие и дренирование паронихии. Если инфекция идентифицирована, возможно назначение системной антибактериальной терапии. При неэффективности поддерживающей терапии или при развитии паронихии тяжелой степени следует обратиться за консультацией к подологу и рассмотреть приостановку/отмену терапии.

Таблица 6. Определение степени тяжести нежелательных явлений, связанных с сыпью, согласно СТСАЕ версии 5.0
Table 6. Assessment of the severity of adverse events associated with skin rash according to СТСАЕ 5.0

Термин СТСАЕ term	Степень тяжести Severity grade				
	I	II	III	IV	V
Зуд Pruritus	Легкий или локализованный — местное вмешательство Mild or localized; topical intervention indicated	Распространенный и непостоянный; изменения кожи, начиная с паралин (например, отек, папулы, экскориации, шелушения, мокнутие/корки) — пероральная терапия, ограничение инструментальной повседневной деятельности Widespread and intermittent; skin changes from scratching (e.g., edema, papulation, excoriations, lichenification, oozing/crusts); oral intervention indicated; limiting instrumental activities of daily living	Распространенный и постоянный, мешающий повседневной деятельности, связанной с самообслуживанием, — системная терапия глюкокортикостероидами или иммуносупрессорами Widespread and constant; limiting self care activities of daily living or sleep; systemic corticosteroid or immunosuppressive therapy indicated	—	—
Угревидная сыпь Rash acneiform	Папулы и/или пустулы, покрывающие <10 % площади поверхности тела, которые могут сопровождаться зудом или болезненностью Papules and/or pustules covering <10 % body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Папулы и/или пустулы, покрывающие 10–30 % площади поверхности тела, которые могут сопровождаться зудом или болезненностью; связаны с психологическим воздействием; ограничивают инструментальную повседневную деятельность. Папулы и/или пустулы, покрывающие >30 % площади поверхности тела, с легкими симптомами или без таковых Papules and/or pustules covering 10–30 % body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental activities of daily living; papules and/or pustules covering >30 % body surface area with or without mild symptoms	Папулы и/или пустулы, покрывающие >30 % площади поверхности тела, с умеренными или тяжелыми симптомами, ограничивающими повседневную инструментальную деятельность, связанную с самообслуживанием; сопровождающиеся локальной суперинфекцией — показано пероральное применение антибиотиков Papules and/or pustules covering >30 % body surface area with moderate or severe symptoms; limiting self-care activities of daily living; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Последствия, угрожающие жизни. Папулы и/или пустулы, покрывающие любой процент поверхности тела, которые могут быть связаны с симптомами в виде зуда или болезненности и сопровождаются обширной суперинфекцией — показана внутривенная терапия антибиотиками Life-threatening consequences; papules and/or pustules covering any % body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with intravenous antibiotics indicated	Смерть Death

Окончание табл. 6
End of table 6

Термин СТСАЕ STCAE term	Степень тяжести Severity grade				
	I	II	III	IV	V
Макуло-папулезная сыпь Rash maculo-papular	Макулы или папулы, покрывающие <10 % площади поверхности тела, с симптомами (например, зудом, жжением, чувством сжимания) Macules/papules covering <10 % body surface area with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness)	Макулы или папулы, покрывающие 10–30 % площади поверхности тела, с симптомами (например, зудом, жжением, чувством сжимания) или без таковых; ограничивающие инструментальную повседневную деятельность; сыпь, покрывающая >30 % площади поверхности тела, с легкими симптомами или без таковых Macules/papules covering 10–30 % body surface area with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness); limiting instrumental activities of daily living; rash covering >30 % body surface area with or without mild symptoms	Макулы или папулы, покрывающие >30 % площади поверхности тела, с умеренными или тяжелыми симптомами, ограничивающими повседневную инструментальную деятельность Macules/papules covering >30 % body surface area with moderate or severe symptoms; limiting self care activities of daily living	—	—
Сухость кожи Dry skin	Покрывает <10 % площади поверхности тела и не сопровождается покраснением или зудом Covering <10 % body surface area and no associated erythema or pruritus	Покрывает 10–30 % площади поверхности тела и сопровождается покраснением или зудом; ограничивает повседневную инструментальную деятельность Covering 10–30 % body surface area and associated with erythema or pruritus; limiting instrumental activities of daily living	Покрывает >30 % площади поверхности тела и сопровождается зудом; ограничивает повседневную инструментальную деятельность Covering >30 % body surface area and associated with pruritus; limiting self care activities of daily living	—	—
Экзема Eczema	Бессимптомная или с легкими симптомами; дополнительная лекарственная терапия не показана Asymptomatic or mild symptoms; additional medical intervention over baseline not indicated	Умеренная – показано применение местной или пероральной терапии; показана дополнительная лекарственная терапия Moderate; topical or oral intervention indicated; additional medical intervention over baseline indicated	Тяжелая или значимая с медицинской точки зрения, но без непосредственной угрозы для жизни – показана внутривенная терапия Severe or medically significant but not immediately life-threatening; intravenous intervention indicated	—	—

Повседневный уход за ротовой полостью необходим для профилактики и лечения мукозита или сухости слизистых оболочек. Зубы следует чистить дважды в день с применением фторсодержащей зубной пасты и мягкой зубной щетки, утром перед завтраком и вечером непосредственно перед сном, примерно через 30 мин после еды. Следует регулярно (не реже 1 раза в 3 мес) менять зубную щетку. Язык (на котором нет повреждений) можно аккуратно чистить мягкой зубной щеткой. Полоскание полости рта жидкостями, не содержащими алкоголя, с частотой от 4 до 6 раз в день (например, после каждого приема пищи) или в соответствии с инструкциями необходимо для профилактики возможных НЯ. Рекомендуется проводить регулярные осмотры полости рта.

Сразу после первого эпизода диареи (неоформленного жидкого стула) следует начинать прием лоперамида: 1 таблетку под язык после каждого стула, но не более 3 таблеток в день. Необходимо учитывать возрастные ограничения лоперамида — он противопоказан детям до 6 лет. Детям от 3 до 6 лет показана цитомукопротективная терапия (наиболее эффективным препаратом является смектит диоктаэдрический по 2 пакетика в сутки до 7 дней) в сочетании с пробиотиками (Аципол форте, Линекс форте (не более 3–4 пакетиков или капсул в сутки), Бак-сет форте (детям с 3 до 12 лет по 1 капсуле 1 раз в день во время приема пищи; детям старше 12 лет и взрослым по 2 капсулы 1–2 раза в день во время приема пищи)). В случае развития гемоколита возможно применение нифуратела.

При отсутствии стула более 12 ч лечение лоперамидом следует прекратить. Пациенту необходимо соблюдать диету, допустимо употреблять бананы, рис, яблочное пюре, тосты и легкоусвояемую пищу; следует избегать употребления жареной, жирной или острой пищи, а также продуктов, содержащих лактозу. Следует увеличить потребление жидкости (включая воду, нежирный бульон, а также жидкости, содержащие соль и сахар) до 8–10 стаканов в день. При неэффективности поддерживающей терапии или развитии диареи тяжелой степени необходимо рассмотреть приостановку/отмену терапии.

При неэффективности поддерживающей терапии, возникновении тошноты в сочетании с диареей и невозможности перорального приема жидкости следует незамедлительно обратиться к врачу-гастроэнтерологу.

При применении селуметиниба могут отмечаться отклонения лабораторных показателей функции печени, в частности повышение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, а также уровня КФК крови. Лабораторные показатели следует определять до начала терапии селуметинибом и не реже 1 раза в месяц в течение первых 6 мес терапии, в дальнейшем — по клиническим показаниям.

При повышении уровня КФК необходимо оценивать наличие таких клинических симптомов, как мышечные боли, быстрая утомляемость, одышка. Как правило, повышение уровня КФК менее чем в 5 раз выше верхней границы нормы не сопровождается клинической симптоматикой. При более высоких показателях уровня КФК для исключения рабдомиолиза необходима оценка фракций КФК (КК-МВ и КК-ММ) крови и миоглобина мочи.

Отклонения лабораторных показателей (активности КФК, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) следует контролировать посредством приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии (в соответствии с рекомендациями по изменению дозы при развитии НЯ, связанных с применением селуметиниба).

В соответствии с клинической практикой рекомендуется проводить офтальмологическое обследование до начала терапии и при получении информации от пациента о новых нарушениях зрения. Пациентам рекомендуется сообщать о любых новых нарушениях зрения. Рекомендации по изменению дозы селуметиниба при проявлении токсичности со стороны органа зрения представлены в табл. 7.

На фоне терапии селуметинибом может развиваться снижение ФВЛЖ. В исследовании SPRINT ни у одного из пациентов не наблюдалось симптоматических изменений ФВЛЖ или эффектов, угрожающих функции органа зрения. Во время наблюдения за пациентами в НИКИПиДХ им. акад. Ю.Е. Вельтищева у 1 пациента отмечалось снижение ФВЛЖ; данное НЯ протекало бессимптомно, тем не менее этот пациент нуждается в более тщательном динамическом контроле.

Таким образом, во время наблюдения пациентов на фоне приема селуметиниба необходимо проведение оценки ФВЛЖ методом эхокардиографии до начала терапии для определения исходного значения. Перед началом терапии селуметинибом значение ФВЛЖ у пациентов должно быть выше установленной нижней границы нормы. Во время терапии ФВЛЖ следует оценивать примерно каждые 3 мес или чаще, при наличии клинических показаний. Снижение ФВЛЖ можно контролировать посредством приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии (табл. 8).

Перед началом терапии МЕК-ингибиторами пациенты должны быть проинформированы о возможности развития периферических отеков. При приеме селуметиниба в исследовании SPRINT данное НЯ не было зарегистрировано, но в процессе наблюдения за пациентами в НИКИПиДХ им. акад. Ю.Е. Вельтищева были отмечены жалобы на отечность лица и конечностей у 6 (6,17 %) пациентов. В клинических исследованиях применение МЕК-ингибиторов (траметиниба и селуметиниба) ассоциировалось с высокой частотой

Таблица 7. Тактика коррекции дозы селуметиниба при проявлении токсичности со стороны органа зрения

Table 7. Selumetinib dose modification advice for ocular toxicities

Выявленное изменение Toxicity	Тактика Tactics
<p>Диагностированная на фоне терапии селуметинибом отслойка пигментного эпителия сетчатки или центральная серозная ретинопатия со снижением остроты зрения Retinal pigment epithelial detachment or central serous retinopathy with reduced visual acuity detected in patients receiving selumetinib</p>	<p>Терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения явления. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на 1 уровень (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных явлениях) Selumetinib treatment should be interrupted until resolution. Selumetinib dose should be reduced by one dose level when resuming therapy (according to recommended dose reductions for adverse reactions).</p>
<p>Диагностированная на фоне терапии селуметинибом отслойка пигментного эпителия сетчатки или центральная серозная ретинопатия без снижения остроты зрения Retinal pigment epithelial detachment or central serous retinopathy without reduced visual acuity detected in patients receiving selumetinib</p>	<p>Проводить офтальмологическое обследование каждые 3 нед до разрешения явления Ophthalmic assessment should be conducted every 3 weeks until resolution</p>
<p>Окклюзия вены сетчатки Retinal vein occlusion</p>	<p>Полностью прекратить применение селуметиниба Treatment with selumetinib should be permanently discontinued</p>

Таблица 8. Тактика ведения пациента с диагностированным снижением фракции выброса левого желудочка

Table 8. Dose modification advice for patients with left ventricular ejection fraction reduction

Степень тяжести снижения ФВЛЖ Severity of LVEF reduction	Рекомендации по изменению дозы Recommended dose modification
<p>Бессимптомное снижение ФВЛЖ на ≥ 10 процентных пунктов от исходного значения и ниже установленной нижней границы нормы Asymptomatic LVEF reduction of ≥ 10 percentage points from baseline and below the institutional lower level of normal</p>	<p>Терапию селуметинибом следует приостановить до разрешения явления. При возобновлении терапии дозу селуметиниба следует снизить на 1 уровень (в соответствии с рекомендациями по снижению дозы препарата при нежелательных явлениях) Selumetinib treatment should be interrupted until resolution. Once resolved, selumetinib should be reduced by one dose level when resuming therapy (according to recommended dose reductions for adverse reactions).</p>
<p>Симптоматическое снижение ФВЛЖ или снижение ФВЛЖ III или IV степени тяжести Symptomatic LVEF reduction or a grade III or IV LVEF reduction</p>	<p>Прекратить применение селуметиниба и незамедлительно обратиться к кардиологу Selumetinib should be discontinued and a prompt cardiology referral should be carried out</p>

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Note. LVEF – left ventricular ejection fraction.

развития периферических отеков легкой или умеренной степени тяжести. Точный механизм отека, вызванного ингибитором MEK, неизвестен. Возможно, периферические отеки могут быть связаны со снижением ФВЛЖ, наблюдаемым в части случаев на фоне приема MEK-ингибиторов. В связи с возможностью развития отеков перед началом лечения следует измерить объем конечностей пациента, чтобы облегчить оценку степени выраженности НЯ в случае его развития. Лечение отеков проводится эмпирически, с использованием общепринятых подходов, таких как ношение компрессионного белья, выполнение специальных упражнений, массаж, возвышенное положение конечностей, ограничение приема в пищу соли натрия, лечение диуретиками. При возникновении тяжелых отеков могут быть использованы глюкокортикоиды. При отеках II степени и более требуется

снижение дозы селуметиниба или прерывание терапии. Если сильный отек не может контролироваться, необходимо немедленно отменить препарат [17, 21].

Таким образом, у всех пациентов с НФ1 и симптомами неоперабельными ПН, принимавших селуметиниб под наблюдением команды врачей НИКИПиДХ им. акад. Ю.Е. Вельтищева, были зарегистрированы НЯ. Наиболее частыми НЯ были кожная сыпь (угревидная сыпь/макуло-папулезные или экзематозные высыпания), сухость кожи, изменение цвета и выпадение волос, паронихии и бессимптомное повышение уровня КФК. Практически все НЯ не превышали II степени тяжести, были хорошо контролируемы, не требовали отмены препарата и уменьшались/прекращались на фоне временного снижения дозы селуметиниба.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго® (селуметиниб) ЛП-007563 от 01.11.2021. Instructions for medical use of the drug Koselugo® (selumetinib) LP-007563 dated November 1, 2021.
2. Blakeley J., Plotkin S. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwann-nomatosis. *Neuro Oncol* 2016;18(5):624–38. DOI: 10.1093/neuonc/nov200
3. Carton C., Gareth Evans D., Blanco I. et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *E Clin Med* 2023;56:101818. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101818
4. Cimino P., Gutmann D. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2018;148:799–811. DOI: 10.1016/B978-0-444-64076-5.00051-X
5. Dagher S., Blom A., Chabanol H. et al. Cutaneous toxicities from targeted therapies used in oncology: Literature review of clinical presentation and management. *Int J Womens Dermatology* 2021;7(5):615–24. DOI: 10.1016/j.ijwd.2021.09.009
6. Dombi E., Andrea Baldwin A., Marcus L. et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2016;375(26):2550–60. DOI: 10.1056/NEJMoa1605943
7. Farschtschi S., Mautner V., Lawson A. et al. The neurofibromatosis. *Deutsches Arzteblatt Int* 2020;117(20):354. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0354
8. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2023;25(10):1883–94. DOI: 10.1093/neuonc/noad086
9. Gross A.M., Wolters P.L., Dombi E. et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382:1430–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735
10. Gutmann D., Ferner R., Listerick R. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004. DOI: 10.1038/nrdp.2017.4
11. Hirbe A., Gutmann D. et al. Neurofibromatosis type 1: A multi-disciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014;13(8):834–43. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8
12. Klesse L., Jordan J., Radtke H. et al. The use of MEK inhibitors in neurofibromatosis type 1-associated tumors and management of toxicities. *Oncologist* 2020;25(7):e1109–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0069
13. Koczkowska M., Chen Y., Callens T. Genotype-phenotype correlation in *NFI*: Evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting *NFI* codons 844–848. *Am J Hum Genet* 2018;102(1):69–87. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001
14. NCI CTCAE v. 5.0. Available at: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_5.0/Archive/CTCAE_5.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
15. Needle M.N., Cnaan A., Dattilo J. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: The Children’s Hospital of Philadelphia experience, 1974–1994. *J Pediatr* 1997;131:678–8. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70092-1
16. Nguyen R., Ibrahim C., Friedrich R. et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med* 2013;15:691–7. DOI: 10.1038/gim.2013.30
17. Nishio M., Kato T., Toyozawa R. et al. Management of peripheral edema in patients with MET exon 14-mutated non-small cell lung cancer treated with small molecule MET inhibitors. *Target Oncol* 2022;17(5):597–604. DOI: 10.1007/s11523-022-00912-y
18. Prudner B., Ball T., Rathore R. et al. Diagnosis and management of malignant peripheral nerve sheath tumors: Current practice and future perspectives. *Neurooncol Adv* 2019;2(Suppl 1):i40–9. DOI: 10.1093/oaajnl/vdz047
19. Scheer M., Leisz, S., Sorge E. et al. Neurofibromatosis type 1 gene alterations define specific features of a subset of glioblastomas. *Int J Mol Sci* 2022;23(1):352. DOI: 10.3390/ijms23010352
20. Volonte M., Esoletta E., Gordon S. et al. Acneiform rash as a side effect of selumetinib in a child with neurofibromatosis type 1 treated for inoperable plexiform neurofibromas: Good results with doxycycline. *Dermatol Ther* 2022;35:e15607. DOI: 10.1111/dth.15607
21. Yang Y., Liu Y., Sun X. et al. Risk of peripheral edema in cancer patients treated with MEK inhibitors: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2017;33(9):1663–75. DOI: 10.1080/03007995.2017.1349657
22. Yap Y.-S., McPherson J.R., Ong C.-K. et al. The *NFI* gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget* 2014;5(15):5873–92. DOI: 10.18632/oncotarget.2194

ORCID авторов / ORCID of authors

A.M. Пивоварова / A.M. Pivovarova: <https://orcid.org/0000-0002-7520-1072>
 М.Ю. Дорофеева / M.Yu. Dorofeeva: <https://orcid.org/0000-0001-7879-315x>
 А.Р. Забродина / A.R. Zabrodina: <https://orcid.org/0000-0003-4816-9369>
 С.В. Боченков / S.V. Bochenkov: <https://orcid.org/0000-0002-7291-5459>
 З.К. Горчханова / Z.K. Gorchkhanova: <https://orcid.org/0000-0001-9286-7805>
 А.В. Григорьева / A.V. Grigoryeva: <https://orcid.org/0000-0001-5669-9699>

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: 15.01.2024. **Принята к публикации:** 04.03.2024.
Article submitted: 15.01.2024. **Accepted for publication:** 04.03.2024.

Опыт применения зонисамида у детей в реальной клинической практике (мультицентровое наблюдение)

М.Ю. Бобылова^{1, 2}, И.В. Волков³, О.К. Волкова^{3, 4}, И.С. Бахтин⁵, Д.И. Гукосян⁵, О.А. Рахманина⁶, М.В. Бархатов⁷, И.Г. Щукина⁸, Ю.Ю. Калинина⁹, К.Ю. Мухин^{1, 2}

¹ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9;

²ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

³ООО «Сибнейромед»; Россия, 630091 Новосибирск, ул. Вокзальная магистраль, 5;

⁴ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; Россия, 630011 Новосибирск, Красный проспект, 3;

⁵ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350007 Краснодар, площадь Победы, 1;

⁶ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

⁷ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;

⁸БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница № 2»; Россия, 394024 Воронеж, ул. 45-й Стрелковой Дивизии, 64;

⁹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «МЕДСОЮЗ»; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольтная, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Введение. Проблема лечения эпилепсии у детей остается актуальной в связи с недостаточной эффективностью базовых препаратов, побочными эффектами и ограничениями клинических рекомендаций.

Цель исследования – оценить эффективность, переносимость и удержание на терапии зонисамида (Зонеграна) у детей с эпилепсией.

Материалы и методы. Мультицентровое исследование проведено в эпилептологических центрах различных регионов РФ (Москва, Новосибирск, Краснодар, Тюмень, Красноярск, Воронеж, Рязань). В исследование включены ретроспективные данные 340 пациентов с эпилепсией в возрасте до 18 лет (202 мальчика и 138 девочек) с различными эпилептическими синдромами при применении зонисамида, средний возраст пациентов составил 10,63 года. Эпилептические синдромы, при которых назначался зонисамид: возрастзависимые самокупирующиеся фокальные эпилепсии детского возраста – 49 (14 %) пациентов, структурные фокальные эпилепсии – 102 (30 %), фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме – 38 (11,2 %), идиопатические генерализованные эпилепсии – 23 (6,7 %), энцефалопатии развития и эпилептические – 44 (12,9 %), из них энцефалопатии развития и эпилептические со спайк-волновой активацией во сне – 23 (6,7 %), синдром Леннокса–Гастро и синдром инфантильных эпилептических спазмов – 32 (9,4 %), генетические эпилепсии с генерализованными и фокальными приступами – 81 (23,8 %) пациент. Распределение по типу приступов: фокальные моторные – 205 случаев, билатеральные тонико-клонические – 192, генерализованные – 197, включая генерализованные судорожные – 44, тонические – 70, атонические – 2, миоклонические – 26, эпилептические спазмы – 36, абсансы – 19. У 1 пациента могло сочетаться несколько типов приступов. Изменения по данным магнитно-резонансной томографии выявлены у 185 пациентов. У 117 пациентов на томограмме структурных изменений не обнаружено. Остальным 38 пациентам магнитно-резонансную томографию не проводили в связи с отсутствием показаний. Среди структурных эпилептогенных изменений преобладали последствия перинатальных поражений в виде кистозно-глиозной трансформации, атрофии – суммарно 125 случаев, реже выявлялись фокальные кортикальные дисплазии, аномалии развития (такие как полимикрогирии, лиссэнцефалия, голопрозэнцефалия), мезиальный височный склероз, опухоли. Зонегран (зонисамид) в качестве дополнительной терапии назначался в суточной дозе 3–8 мг/кг (средняя доза – 5 мг/кг/сут) 321 пациенту.

Результаты. Эффективность при приеме Зонеграна (зонисамида) отмечена у 257 (75,6 %) пациентов, причем ремиссия достигнута в 174 (67,7 %) случаях, а снижение частоты приступов на 50 % и более – в 83 (32,3 %). Не отмечено

эффекта от Зонеграна (зонисамида) у 72 (21,2 %) пациентов. У 20 (5,8 %) пациентов развились нежелательные явления: в 4 случаях нежелательные явления прошли после снижения дозы зонисамида, в 16 случаях препарат был отменен.
Заключение. Зонисамид (Зонегран) является эффективным препаратом в комплексном лечении как фокальной, так и генерализованной эпилепсии у детей*.

Ключевые слова: зонисамид, Зонегран, эпилепсия у детей

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Волков И.В., Волкова О.К. и др. Опыт применения зонисамида у детей в реальной клинической практике (мультицентровое наблюдение). Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):20–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-20-32>

Experience of using zonisamide in children in routine clinical practice (a multicenter study)

M.Yu. Bobylova^{1,2}, I.V. Volkov³, O.K. Volkova^{3,4}, I.S. Bakhtin⁵, D.I. Gukosyan⁵, O.A. Rakhmanina⁶, M.V. Barkhatov⁷, I.G. Shchukina⁸, Yu.Yu. Kalinina⁹, K.Yu. Mukhin^{1,2}

¹Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

³Sibneyromed LLC; 5 Vokzalnaya Magistral, Novosibirsk 630091, Russia;

⁴City Children's Clinical Hospital of Emergency Care; 3 Krasniy Prospekt, Novosibirsk 630011, Russia;

⁵Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health of Krasnodar Region; 1 Ploshchad Pobedy, Krasnodar 350007, Russia;

⁶Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

⁷Federal Siberian Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

⁸Regional Children's Clinical Hospital No. 2; 64 45-y Strelkovoy Divizii St., Voronezh 394024, Russia;

⁹Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; MEDSOYUZ LLC; 9 Vysokovoltnaya St., Ryazan 390026, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Background. The problem of antiepileptic therapy in children remains highly relevant due to the insufficient efficacy of standard drugs, adverse events, and limitations of clinical guidelines.

Aim. To assess the efficacy, tolerability, and continuation of zonisamide (Zonegran) therapy in children with epilepsy.

Materials and methods. This retrospective multicenter study was conducted in epileptology centers in various regions of the Russian Federation, including Moscow, Novosibirsk, Krasnodar, Tyumen, Krasnoyarsk, Voronezh, Ryazan). We included 340 patients under the age of 18 (202 boys and 138 girls) with various epileptic syndromes receiving zonisamide (mean age was 10.63 years). Zonisamide was administered to patients with the following epileptic syndromes: age-dependent self-limited focal epilepsy of childhood ($n = 49$; 14 %) structural focal epilepsy ($n = 102$; 30 %), focal epilepsy of childhood with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood visualized at electroencephalography ($n = 38$; 11.2 %), idiopathic generalized epilepsy ($n = 23$; 6.7 %), developmental and epileptic encephalopathies ($n = 44$; 12.9 %) (including developmental and epileptic encephalopathies with spike-and-wave activation during sleep ($n = 23$; 6.7 %)), Lennox–Gastaut syndrome and infantile epileptic spasms syndrome ($n = 32$; 9.4 %), genetic epilepsy with generalized and focal seizures ($n = 81$; 23.8 %). The type of the seizures was distributed as follows: focal motor ($n = 205$), bilateral tonic-clonic ($n = 192$), generalized ($n = 197$), including generalized convulsive ($n = 44$), tonic ($n = 70$), atonic ($n = 2$), myoclonic ($n = 26$), epileptic spasms ($n = 36$), absence seizures ($n = 19$). One patient could have more than one type of seizures. Magnetic resonance imaging demonstrated some changes in 185 patients, whereas 117 patients had no magnetic resonance imaging changes. Thirty-eight patients did not undergo magnetic resonance imaging as they had no indications to it. The most common structural epileptogenic changes were the consequences of perinatal lesions manifesting as cystic-gliotic transformation, atrophy (125 cases in total); less common changes included focal cortical dysplasia, developmental abnormalities (such as polymicrogyria, lissencephaly, holoprosencephaly), mesial temporal sclerosis, and tumors. Zonegran (zonisamide) as an additional therapy was administered at a dose of 3–8 mg/kg/day (mean dose 5 mg/kg/day) to 321 patients.

Results. Zonegran (zonisamide) therapy was effective in 257 (75.6 %) of patients; remission was achieved in 174 patients (67.7 %), while reduced seizure frequency (50 % and greater) was registered in 83 patients (32.3 %). A total of 72 patients (21.2 %) reported no adverse events. Twenty participants (5.8 %) had some adverse events; in 4 cases, they were resolved after dosage decrease; in 16 cases, treatment with zonisamide was discontinued.

Conclusion. Zonegran (zonisamide) is effective for comprehensive treatment of both focal and generalized epilepsy in children*.

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

Keywords: zonisamide, Zonegran, epilepsy in children

For citation: Bobylova M.Yu., Volkov I.V., Volkova O.K. et al. Experience of using zonisamide in children in routine clinical practice (a multicenter study). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):20–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-20-32>

Введение

Основным методом лечения эпилепсии является применение антиэпилептических препаратов (АЭП). Согласно современным представлениям Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), лечение должно начинаться сразу после установления диагноза «эпилепсия», за исключением некоторых возрастзависимых синдромов детского возраста с редкими приступами [16].

Целью лечения являются достижение стойкой ремиссии заболевания без каких-либо значимых побочных эффектов (нервно-психических, соматических и др.), обеспечение профессиональной и социальной адаптации пациентов, сохранение оптимального качества жизни [4].

В настоящее время в России зарегистрированы 23 АЭП с разными механизмами действия, имеющие различные профили эффективности и безопасности/переносимости. Выбор АЭП зависит от формы эпилепсии/эпилептического синдрома, типа приступов, стадии и течения заболевания, пола, возраста, коморбидных состояний и других факторов. В первую очередь важно установить, является ли эпилепсия фокальной (с фокальными приступами с нарушением сознания или без него, билатеральными тонико-клоническими с фокальным дебютом), генерализованной (с генерализованными приступами) или неуточненной (с недифференцированными приступами) [4].

Выбор препаратов осуществляется с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента [3].

Особенно трудным и ответственным является лечение эпилепсии у детей, поскольку необходимо принимать во внимание влияние препарата и на текущее состояние ребенка, и на развитие нервной системы в долгосрочной перспективе. Кроме того, ряд эпилептических синдромов встречаются только в детском и подростковом возрасте, поэтому выбор АЭП для детей может отличаться от такового во взрослой практике [7].

Примерно 60–70 % пациентов с эпилепсией достигают стойкой ремиссии или существенного урежения приступов на фоне приема АЭП. Предпочтительна монотерапия; лечение начинают с начальной дозы наиболее подходящего АЭП для данного пациента; дозу постепенно титруют до прекращения приступов или появления побочных эффектов [4].

При фокальных формах эпилепсии клиническая эффективность различных АЭП составляет 50–60 %. Примерно 30 % случаев приходится на фармакорезистентную эпилепсию, при которой приступы продолжаются, несмотря на адекватную терапию двумя АЭП в виде последовательной монотерапии или в комбинации. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене терапии. При неэффективности политерапии рекомендованы нейрохирургические методы, имплантация стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета, гормональная терапия и иммуноглобулины. Кроме того, всегда есть надежда на то, что применение нового АЭП, особенно с новым механизмом действия, может привести к урежению или полному прекращению эпилептических приступов у данной категории пациентов [6].

Зонисамид (ЗНС) – новый антиэпилептический препарат широкого спектра с множественным механизмом действия (рис. 1), благоприятным профилем безопасности и возможностью однократного приема в сутки [14].

Показания к применению. ЗНС был синтезирован в 1979 г., в качестве АЭП одобрен в Японии в 1989 г., затем в 2000 г. – в США, а затем в других странах. В многочисленных клинических исследованиях в Японии ЗНС продемонстрировал эффективность в отношении различных видов приступов [19, 14], таких как:

- 1) фокальные приступы с нарушением сознания или без него;
- 2) билатеральные тонико-клонические приступы;
- 3) генерализованные приступы:
 - тонико-клонические;
 - тонические;
 - клонические;
 - атонические;
 - миоклонические;
 - типичные абсансы;
 - атипичные абсансы.

Дальнейшие исследования подтвердили широкие терапевтические возможности ЗНС: эффективность при разных типах приступов и формах эпилепсии (включая фокальные и генерализованные эпилепсии, эпилептические энцефалопатии) в монотерапии, а также в дополнительной терапии у пациентов разных возрастных групп, включая детей и подростков [11].

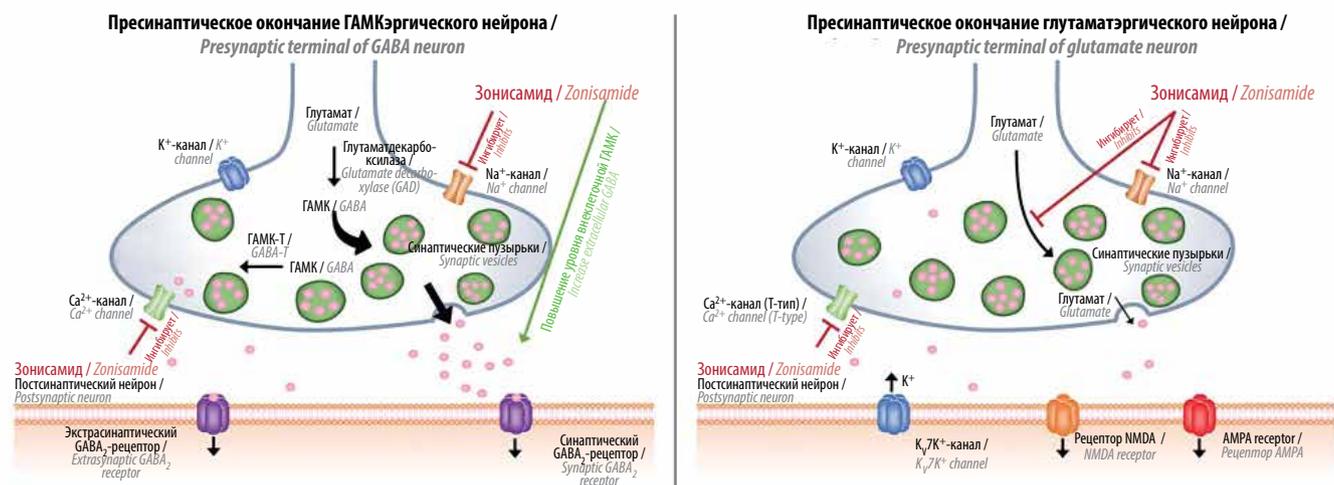


Рис. 1. Механизм антиэпилептического действия зонисаида (Зонеграна) включает несколько направлений: блокаду натриевых и кальциевых каналов, блокаду высвобождения глутамата, модуляцию высвобождения гамма-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК), дофамина, серотонина и/или ацетилхолина [14]

Fig. 1. Mechanism of zonisamide (Zonogran) antiepileptic action includes several directions: inhibition of sodium and calcium channels; inhibition of glutamate release; modulation of the release of gamma-aminobutyric acid type A (GABA), dopamine, serotonin, and/or acetylcholine [14]

Результаты исследований дополнительной терапии ЗНС у детей доказывают его эффективность при идиопатических генерализованных эпилепсиях, в частности в отношении абсансов и миоклонических приступов, при юношеской миоклонической эпилепсии, в том числе резистентной к терапии, при миоклонических абсансах. Также отмечен положительный эффект при прогрессирующих миоклонических эпилепсиях [6].

В России в настоящее время ЗНС разрешен к применению как препарат для дополнительной терапии при фокальных эпилептических приступах с вторичной генерализацией или без нее у взрослых пациентов, подростков и детей с 6 лет и для монотерапии фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых; уровень убедительности рекомендаций – А (1-й уровень достоверности доказательств) [2, 4].

Фармакокинетика. ЗНС обладает рядом фармакокинетических преимуществ, таких как длительный период полувыведения, возможность приема препарата 1 раз в день, отсутствие индуцирующего влияния на ферменты печени и широкий спектр действия. ЗНС хорошо сочетается с другими АЭП. Препарат легко и быстро всасывается, достигая пиковых концентраций в течение 2–4 ч, имеет высокую биодоступность, равную 100 %, линейную фармакокинетику, связывается с белками плазмы незначительно (40 %). Преимущественно концентрируется в эритроцитах. Клиническая эффективность ЗНС соответствует концентрации препарата от 10 до 40 мг/л. Длительный период полувыведения (60 ч) позволяет принимать ЗНС 1 раз в день, что повышает приверженность лечению. ЗНС метабо-

лизируется в печени, не ингибирует цитохром Р450 и потому не влияет на концентрацию других АЭП в крови. Однако индукторы цитохрома Р450, изофермента СУР (фенобарбитал, фенитоин, примидон и карбамазепин) могут снижать уровень ЗНС в крови при совместном применении, но данные эффекты не являются клинически значимыми, когда ЗНС добавляется к уже получаемой терапии [2, 9]. Согласно результатам клинических исследований, ЗНС не взаимодействует с пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и норэтиндрон [10].

Дозирование и титрация. ЗНС выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг. Имеет удобную схему титрации. Прием препарата не зависит от приема пищи. Средние дозы для взрослых – 200–400 мг/сут, средние дозы у детей – от 3–6 до 8 мг/кг/сут.

Титрация дозы обязательна. Для детей с 6 лет начальная доза составляет 1 мг/кг/сут (однократно), затем она увеличивается на 1 мг/кг каждую неделю при сопутствующем приеме индукторов ферментов печени или на 1 мг/кг каждые 2 нед при отсутствии приема индукторов ферментов печени. Доза препарата подбирается с учетом клинического эффекта [4].

У взрослых при монотерапии начальная доза составляет 100 мг/сут однократно, титрация проводится с повышением на 100 мг каждые 2 нед до максимальной рекомендованной дозы 500 мг.

У взрослых при дополнительной терапии начальная доза составляет 50 мг/сут (с разделением на 2 приема в сутки). На 2–3-й неделе можно увеличить дозу до 100 мг/сут. Далее увеличение возможно не более чем на 100 мг каждые 7 дней для пациентов, принимающих

индукторы ферментов печени, и на 100 мг каждые 2 нед для пациентов, не принимающих индукторы ферментов печени, а также пациентов с почечной или печеночной недостаточностью, до максимальной рекомендованной дозы 500 мг/сут. Эффективной терапевтической дозой считается суточная доза 300–500 мг [9].

Для пациентов с нарушением глотания, в том числе с гастростомой или на назогастральном питании, следует знать, что пероральную форму ЗНС можно смешивать с лечебной смесью [6].

Безопасность и переносимость ЗНС в лечении эпилепсии. По сравнению с другими АЭП ЗНС отличается относительной безопасностью и хорошей переносимостью. Как правило, нежелательные явления (НЯ) ЗНС легко или умеренно выражены. Профиль НЯ хорошо изучен. При правильной тактике ведения НЯ могут быть сведены к минимуму. Они чаще всего включают сонливость, головокружение и снижение аппетита. В литературе также описаны нарушения запоминания и концентрации внимания, которые могут быть нивелированы путем снижения дозы [14].

Камни в почках и олигогидроз – специфические НЯ ингибиторов карбоангидразы. У некоторых пациентов с предрасположенностью к нефролитиазу при применении ЗНС возможно повышение риска образования камней в почках. Риск образования камней в почках снижается при увеличении объема употребляемой жидкости; также следует избегать сопутствующего применения топирамата и/или кетогенной диеты. Олигогидроз можно предотвратить, увеличивая объем употребляемой жидкости и избегая перегревания. Переносимость ЗНС улучшается при более медленном титровании дозы препарата. Риск развития НЯ тем выше, чем выше доза ЗНС [18].

Зонисамид противопоказан при непереносимости сульфаниламидов, очень редко (<1/10 000) могут развиваться синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, молниеносный некроз печени, агранулоцитоз, апластическая анемия и другие поражения крови. Следует отменить ЗНС при развитии сыпи.

Во избежание побочных эффектов необходимы медленная титрация, минимальные или средние терапевтические дозы, исключение комбинаций ЗНС с АЭП с аналогичными НЯ. Частота НЯ ЗНС не больше, чем у других современных АЭП [15].

Мы представляем собственный мультицентровой анализ данных по применению ЗНС у детей*.

Цель исследования – оценить эффективность, переносимость и удержание на терапии ЗНС у детей с эпилепсией.

Материалы и методы

Исследование проведено в эпилептологических центрах различных регионов РФ (Москва, Новосибирск, Краснодар, Тюмень, Красноярск, Воронеж, Рязань; последовательность регионов проставлена с учетом доли пациентов от максимума к минимуму). В исследование включены ретроспективные данные 340 пациентов: 202 мальчиков и 138 девочек в возрасте до 18 лет. Средний возраст пациентов составил 10,63 года. Восемь пациентов оказались младше 6 лет.

Характеристика пациентов. Согласно классификации эпилептических синдромов, диагнозы распределились следующим образом:

1. Возрастзависимые фокальные эпилепсии детского возраста (фокальные возрастзависимые эпилепсии с роландическими спайками) – 49 (14 %) пациентов.
2. Структурные фокальные эпилепсии – 102 (30 %) пациента. В эту группу включены дети с шунтированной гидроцефалией, последствиями нейроинфекций, кровоизлияния и нейротравм. Самую значительную долю в этиологии структурных фокальных эпилепсий у детей в нашем исследовании составили дети с диагнозом детского церебрального паралича в результате гипоксически-ишемического поражения головного мозга – 116 пациентов. Помимо структурной фокальной эпилепсии у них отмечалась форма с чертами самокупирующейся фокальной эпилепсии детского возраста – фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме, которую мы вынесли отдельно [5].
3. Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме – 38 (11,2 %) пациентов.
4. Идиопатические генерализованные эпилепсии – 23 (6,7 %) пациента:
 - детская абсансная эпилепсия и юношеская абсансная эпилепсия – совместно 9 случаев;
 - эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами – 7 случаев;
 - юношеская миоклоническая эпилепсия – 7 случаев.
5. Энцефалопатии развития и эпилептические – 44 (12,9 %) пациента, из них энцефалопатии развития и эпилептические со спайк-волновой активацией во сне – 23 (6,7 %) случая.

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

6. Синдром Леннокса–Гастро и синдром инфантильных эпилептических спазмов – 32 (9,4 %) пациента.
7. Генетические эпилепсии – 81 (23,8 %) пациент. В данную группу вошли пациенты с разнообразными моногенными заболеваниями и хромосомопатиями. Среди частых генетических случаев можно выделить мутации в генах *CACNA1* (5 пациентов), *FOXG1* (2 пациента), *SCN1A* (7 пациентов), *STXBP1* (3 пациента), *TSC* (7 пациентов). Хромосомные мутации представлены микроделеционными и микродупликационными синдромами хромосом 1, 10, 17, 15 (в том числе 2 пациента с синдромом Ангельмана), 18 и 20; 1 пациент имел трипликационный синдром; аномалии половых хромосом, синдром Кляйнфельтера – 1 пациент; синдром Дауна, трисомия 21-й хромосомы – 1 пациент; врожденный гиперинсулинизм – 2 пациента; митохондриальные заболевания – 2 пациента. Включение пациентов с митохондриальной патологией представляет особый интерес, поскольку многие препараты им противопоказаны.
8. Вероятно генетическая эпилепсия диагностирована у 6 пациентов с эпилепсией и расстройством аутистического спектра. В эту же группу, согласно классификации 2022 г., включены 1 пациент с синдромом Дживонса (эпилепсия с миоклонией век) и 2 пациента с эпилепсией с миоклоническими абсансами. Генетические анализы у данных пациен-

тов не выявили мутаций или не проводились, но диагноз был установлен по клинической картине и электроэнцефалографическим признакам, согласно рекомендациям ILAE.

Большинство пациентов (268 (78,82 %)) имели фармакорезистентную эпилепсию. Таким образом, ЗНС назначался как минимум 3-м препаратом, причем у 177 (52 %) пациентов медикаментозный анамнез насчитывал от 3 до 14 АЭП.

Семиология эпилептических приступов и данные электроэнцефалографии. Ниже представлены характер приступов (табл. 1) и локализация региональной эпилептиформной активности при фокальных формах (табл. 2).

Характеристика эпилептических приступов (см. табл. 1). У пациентов отмечались фокальные моторные приступы (205 случаев), билатеральные тонико-клониче-

Таблица 1. Характеристика приступов

Table 1. Characteristics of seizures

Тип приступа Type of seizures	Частота приступов Frequency of seizures
Фокальные моторные Focal motor	205
Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	192
Генерализованные судорожные Generalized convulsive	44
Тонические Tonic	70
Атонические Atonic	2
Миоклонические Myoclonic	26
Эпилептические спазмы Epileptic spasms	36
Абсансы Absence seizures	19
Эпилептический статус Status epilepticus	30

Примечание. У одного пациента могло сочетаться несколько типов приступов.

Note. One patient could have several types of seizures.

Таблица 2. Характеристика изменений на электроэнцефалограмме

Table 2. Characteristics of changes in the electroencephalogram

Эпилептиформная активность Epileptiform activity	Число пациентов, n Number of patients, n
Мультирегиональная Multiregional	131
Региональная: Regional:	109
F (лобные отделы) F (frontal lobes)	61
P (теменные отделы) P (parietal lobes)	6
O (затылочные отделы) O (occipital lobes)	28
T (височные отделы) T (temporal lobes)	64
Вспышка–подавление Burst–suppression	6
Диффузная Diffuse	39
Генерализованная Generalized	30
Вторичная билатеральная синхронизация Secondary bilateral synchronization	32
Быстроволновая Fast-wave	6
Спайк-волновая с активацией во сне Spike-and-wave with activation during sleep	105
Норма Normal	11

Примечание. У одного пациента могло сочетаться несколько видов нарушений на электроэнцефалограмме.

Note. One patient could have several changes in the electroencephalogram.

ские приступы (192 случая), генерализованные приступы (197 случаев). Из них генерализованные судорожные приступы составили 44 случая, тонические – 70, атонические – 2, миоклонические – 26, эпилептические спазмы – 36, типичные абсансы – 19 случаев. У одного пациента могло сочетаться несколько типов приступов. У 30 пациентов течение эпилепсии осложнилось развитием эпилептического статуса.

Характеристика результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) (табл. 3). МРТ проводили пациентам с фокальными, фармакорезистентными формами и эпилептическими энцефалопатиями. Из 340 пациентов МРТ проведена в 338 случаях. Изменения на томограмме выявлены у 185 пациентов. У 117 пациентов по данным МРТ структурных изменений не выявлено. Остальным 38 пациентам с возрастзависимыми детскими фокальными эпилепсиями МРТ не проводили (в связи отсутствием показаний). Среди структурных эпилептогенных изменений преобладали последствия перинатальных поражений в виде кистозно-глиозной трансформации, корково-подкорковой

атрофии – суммарно 125 случаев, реже выявлялись фокальные кортикальные дисплазии, аномалии развития (такие как полимикрогирии, лиссэнцефалия, голопрозэнцефалия и др.), мезиальный височный склероз, опухоли.

Применение ЗНС. ЗНС назначался в качестве дополнительной терапии 321 пациенту (рис. 2). Самые частые сочетания ЗНС с АЭП: ЗНС с левитирацетамом получал 201 пациент, с вальпроевой кислотой – 192, с ламотриджином – 70, с окскарбазепином – 69 пациентов; 76 пациентов перевели с топирамата на ЗНС. Несколько реже ЗНС назначался в комбинациях с другими АЭП (с карбамазепином, вигабатрином, клоназепамом, клобазамом, фенобарбиталом, сульиамом, этосуксимидом, перампанелом, руфинамидом). Помимо стандартной антиэпилептической терапии получали гормональную терапию 36 пациентов, кетогенную диету – 4 пациента; нейрохирургическое вмешательство (в том числе стимулятор блуждающего нерва, гемисферотомия, квадрантная гемисферэктомия, резекция опухоли) проведено у 13 пациентов. Случаев одновременного применения иммуноглобулинов не выявлено.

Медиана доз ЗНС у пациентов составила 5 (3–8) мг/кг/сут. ЗНС назначался 1-м дополнительным препаратом 126 пациентам, 2-м дополнительным препаратом – 68 пациентам, 3-м дополнительным препаратом с дальнейшей отменой одного из предыдущих – в 53 случаях, 4-м дополнительным препаратом с дальнейшей отменой предыдущего АЭП – в 84 случаях (рис. 3). При этом у 27 пациентов удалось отменить 2 из 4 АЭП, оставив пациента на 2 (1 АЭП + ЗНС), сохранив ремиссию по приступам. Интересны наблюдения коллег из Новосибирска с назначением ЗНС

Таблица 3. Характеристика результатов магнитно-резонансной томографии

Table 3. Findings of magnetic resonance imaging

Результат Finding	Число случаев, n Number of cases, n
Кистозно-глиозная трансформация Cystic-gliotic transformation	67
Корково-подкорковая атрофия разной степени выраженности Cortical-subcortical atrophy of varying severity	16
Перивентрикулярная лейкомаляция Periventricular leukomalacia	42
Фокальная кортикальная дисплазия 2-го и 3-го типов Type 2 and 3 focal cortical dysplasia	18
Врожденные пороки развития (лиссэнцефалия, пахигирия, полимикрогирия, голопрозэнцефалия, туберы, шизэнцефалия) Congenital malformations (lissencephaly, pachygyria, polymicrogyria, holoprosencephaly, tubers, schizencephaly)	26
Мезиальный височный склероз Mesial temporal sclerosis	9
Опухоли или метастазы Tumors or metastases	7
Норма Normal	117

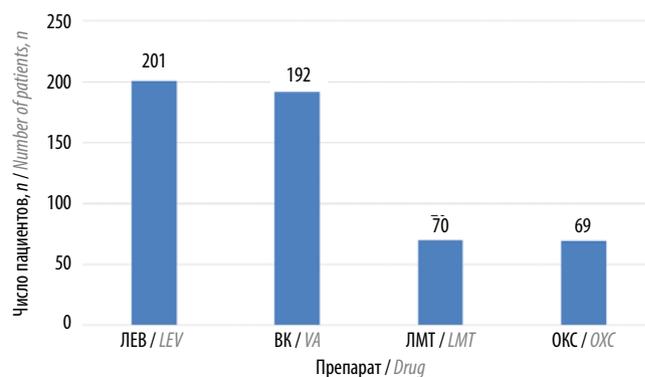


Рис. 2. Наиболее частые сопутствующие антиэпилептические препараты у пациентов с полученным терапевтическим ответом (респондеров). ЛЕВ – левитирацетам; ВК – вальпроевая кислота; ЛМТ – ламотриджин; ОКС – окскарбазепин

Fig. 2. Most common additional antiepileptic drugs used in responders. LEV – levetiracetam; VA – valproic acid; LMT – lamotrigine; OXC – oxcarbazepine

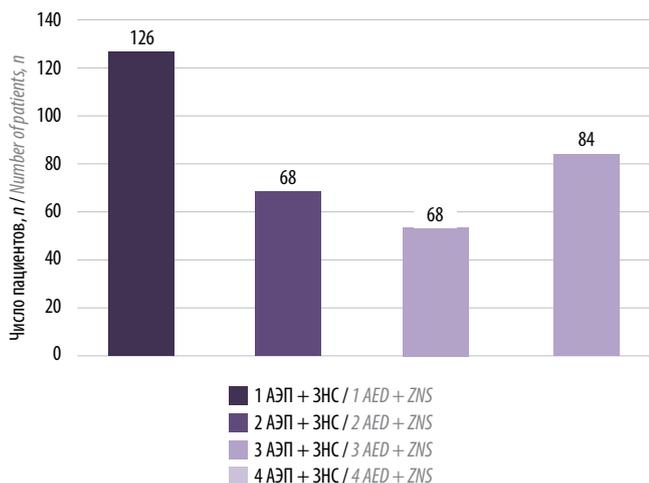


Рис. 3. Количество сопутствующих антиэпилептических препаратов (АЭП). ЗНС – зонисамид

Fig. 3. Number of additional antiepileptic drugs (AED) used. ZNS – zonisamide

на фоне кетогенной диеты и достижением ремиссии. В дальнейшем кетогенная диета была отменена, и пациенты сохранили ремиссию на фоне монотерапии ЗНС*.

Зонегран (ЗНС) в монотерапии. Важно отметить, что по ряду причин 23 пациента в данном исследовании получали ЗНС в качестве монотерапии. Среди этих причин можно выделить следующие:

- 1) монотерапия после отмены 1-го АЭП в связи с низкой дозой – 12 пациентов;
- 2) старт с монотерапии – 11 пациентов. В последнем случае терапия назначалась детям как таргетная при генетических эпилепсиях или подросткам при идиопатических генерализованных эпилепсиях, в частности юношеской миоклонической эпилепсии и эпилепсии с изолированными генерализованными судорожными приступами. При этом ремиссия по приступам наступила у 8 пациентов, в оставшихся 3 случаях препарат был заменен*.

Результаты и обсуждение

Эффективность, переносимость и удержание на терапии ЗНС. Эффективность при приеме ЗНС отмечена у 257 пациентов (доля респондеров составила 75,6%), причем ремиссия достигнута в 174 (67,7%) случаях, а снижение частоты приступов на 50% и более – в 83 (32,3%) (рис. 4). У 72 (21,2%) пациентов не отме-

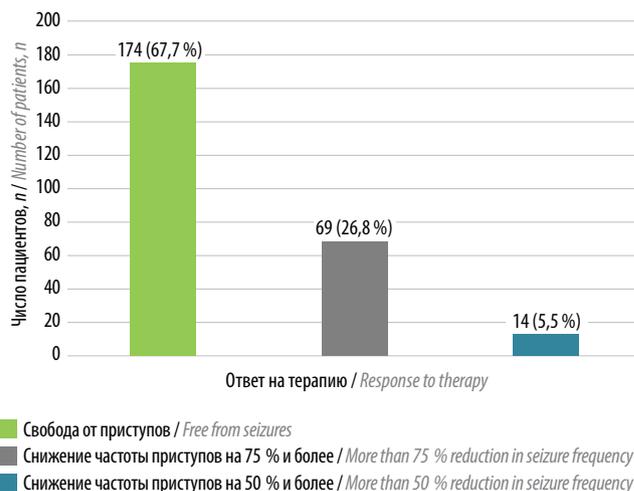


Рис. 4. Эффективность терапии зонисамидом, n = 257

Fig. 4. Efficacy of zonisamide therapy, n = 257

чено эффекта от ЗНС. Введение в терапию ЗНС позволило достичь ремиссии длительностью >5 лет у 13 пациентов (7,5%), >3 лет – у 66 (37,9%), >1 года – у 65 (37,4%), >1 года с последующим рецидивом – у 30 (17,2%) пациентов (табл. 4).

У 20 (5,8%) пациентов развились НЯ (табл. 5): в 4 случаях НЯ прошли после снижения дозы ЗНС, в 16 случаях препарат был отменен.

Таблица 4. Удержание на терапии зонисамидом
Table 4. Continuation of zonisamide therapy

Длительность ремиссии Duration of remission	Число пациентов, n Number of patients, n
Более года More than 1 year	66
Более 3 лет More than 3 years	65
Более 5 лет More than 5 years	13
Более года с последующим рецидивом More than 1 year with a subsequent relapse	30
Всего Total	174

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

Таблица 5. Характеристика нежелательных явлений

Table 5. Characteristics of adverse events

Нежелательное явление Adverse event	Число пациентов, n Number of patients, n
Головная боль Headache	1
Раздражительность Irritability	2
Нарушение сна (транзиторно) Sleep disorder (transient)	2
Снижение аппетита (легкой степени) Decreased appetite (mild)	4
Соли/камни в почках и мочевом пузыре Kidney and bladder salts/stones	2
Аллергия Allergy	2
Агgravация Aggravation	2
Заторможенность/нарушение звуко-произношения Lethargy/impaired sound reproduction	2
Вялость/сонливость Lethargy/drowsiness	2
Анhidроз Anhidrosis	1
Всего Total	20

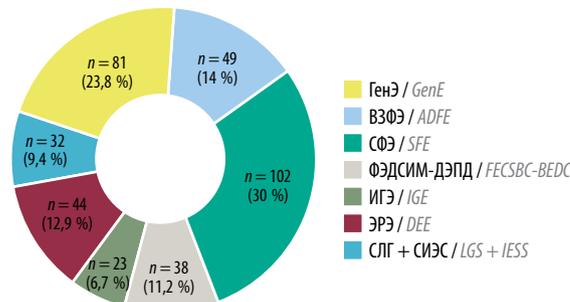


Рис. 5. Формы эпилепсии у пациентов в нашем исследовании. ВЗФЭ – возрастзависимые фокальные эпилепсии; СФЭ – структурные фокальные эпилепсии; ФЭДСИМ-ДЭПД – фокальная эпилепсия со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства; ИГЭ – идиопатические генерализованные эпилепсии; ЭРЭ – энцефалопатии развития и эпилептические; СЛГ + СИЭС – синдром Леннокса–Гасто и синдром инфантильных эпилептических спазмов; ГенЭ – генетические эпилепсии

Fig. 5. Forms of epilepsy in patients from our study. ADFE – age-dependent focal epilepsy; SFE – structural focal epilepsy; FECSBC-BEDC – focal epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood; IGE – idiopathic generalized epilepsy; DEE – developmental and epileptic encephalopathies; LGS + IESS – Lennox–Gastaut syndrome and infantile epileptic spasms syndrome; GenE – genetic epilepsy

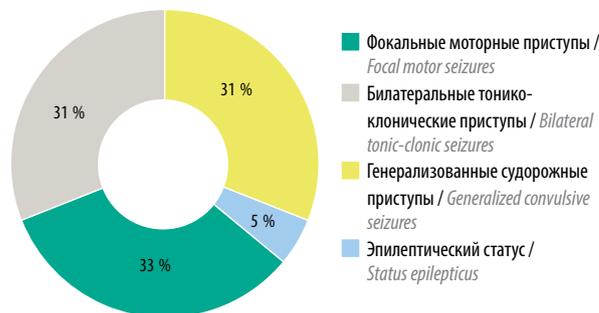


Рис. 6. Типы приступов у пациентов

Fig. 6. Types of seizures in patients

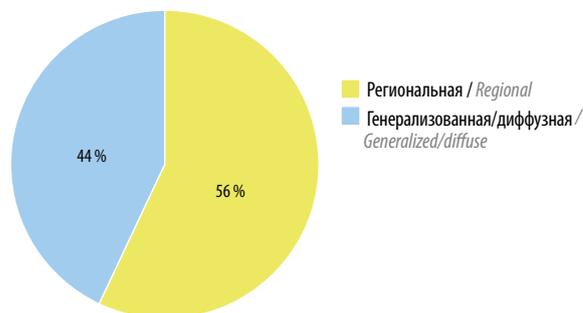


Рис. 7. Соотношение региональной и генерализованной/диффузной эпилептиформной активности

Fig. 7. Ratio of regional and generalized/diffuse epileptiform activity

Эффективность ЗНС при разных типах приступов.

В наше исследование включено 340 пациентов до 18 лет. Средний возраст пациентов – 10,63 года. Из них 228 пациентов с фокальными приступами и 23 пациента с генерализованными приступами (остальные 89 пациентов имели приступы с недифференцированным началом). Большинство пациентов имели сочетание фокальных и генерализованных приступов*. Распределение пациентов по формам эпилепсии и типам приступов представлено на рис. 5 и 6 соответственно, соотношение случаев региональной и генерализованной эпилептиформной активности – на рис. 7.

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

При внутригрупповом анализе наших данных не выявлено достоверных различий между эффективностью ЗНС в отношении фокальных и генерализованных приступов.

Эффект ЗНС при фокальных приступах. В нашем исследовании из 228 пациентов с фокальными приступами доля респондеров составила 173 (75,87 %) случая. Эффективные комбинации других АЭП с ЗНС у пациентов с фокальными приступами при достижении ремиссии >3 лет представлены в табл. 6.

В рандомизированном клиническом исследовании 312 III фазы ЗНС назначался в качестве дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей 6–17 лет ($n = 207$, рандомизация 1:1). R. Guerrini и соавт. (2014) сделали вывод о том, что добавление ЗНС ($n = 107$) в целевой дозе 8 мг/кг/сут было достоверно более эффективным, нежели добавление плацебо ($n = 100$), у детей, страдавших фокальной эпилепсией и получавших стабильный режим терапии 1 или 2 АЭП. ЗНС в качестве дополнительной терапии эффективен и хорошо переносится у детей с фокальной эпилепсией. В течение 12-недельного поддерживающего периода в группе ЗНС свобода от приступов была достигнута у 14 % пациентов, снижение частоты приступов на 75 % и более – у 27 %, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 50 %. Общая частота НЯ была сопоставима в группах ЗНС и плацебо, большинство из них имели легкую и среднюю степени тяжести (головная боль, снижение аппетита, снижение массы тела, сонливость – наиболее частые НЯ в обеих группах). Снижение массы тела наблюдалось у 4,7 % пациентов в группе ЗНС и 3 % пациентов в группе плацебо. Других (ранее не описанных) НЯ не отмечалось. Далее в открытой продленной фазе (исследование 313) изучались эффективность, безопасность/переносимость ЗНС в качестве дополнительной терапии у детей 6–18 лет ($n = 144$), а также его влияние на рост и развитие при длительном применении. 75 % пациентов принимали ЗНС >1 года. Медиана доз составила 7,5 мг/кг/сут. На 45–57-й неделях наблюдения отсутствие приступов было отмечено у 11,1 % пациентов, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 56,3 %. ЗНС не оказывал стойкого негативного влияния на рост/развитие и когнитивные функции, что подтверждалось рядом тестов (определение стадии полового созревания по Таннеру, определение индекса успеваемости в школе, оценки общего впечатления от врача/опекуна, тест вербальной ассоциации и беглости речи). Не было выявлено негативного влияния ЗНС на показатели электрокардиограм-

мы, лабораторные показатели. Отдельно в субанализе по результатам исследований 312 и 313 изучалось влияние ЗНС на массу тела. Снижение массы тела было более выраженным у пациентов, имевших высокие исходные значения индекса массы тела, снижение массы тела не ассоциировалось с влиянием на рост и развитие при длительном применении ЗНС в дополнительной терапии эпилепсии у детей 6–17 лет [15].

О.Л. Бадалян и соавт. провели ретроспективный анализ применения ЗНС у 64 детей (28 девочек и 36 мальчиков) с детским церебральным параличом и структурной фокальной эпилепсией, которые получали препарат в течение 6 мес и более в дозе 6,0–8,8 мг/кг/сут. ЗНС показал эффективность при структурных фокальных эпилепсиях с разными типами приступов у детей на кетогенной диете, когда другие АЭП оказывались неэффективны. У 39 (60,9 %) из 64 на фоне терапии уменьшилось число приступов более чем на 50 %. Наибольшую эффективность препарат показал в группе детей со спастическим гемипарезом – у 30 (46,8 %), причем у 7 (10,9 %) из них приступы купировались полностью (а ведь это пациенты со структурной фокальной эпилепсией и порэнцефалическими кистами по результатам МРТ!). Наибольшая эффективность достигнута при комбинации ЗНС с левитирацетамом. Для профилактики развития уролитиаза и гипертермии на фоне терапии ЗНС авторы рекомендовали регулярное употребление большого количества жидкости и исключение перегревания ребенка (пребывание в прохладном, хорошо проветриваемом, достаточно увлажненном помещении). Преобладали легкие НЯ, которые не требовали изменения схем лечения. Не было отмечено повышения значений активности печеночных трансаминаз, уровня оксалатов в моче, угнетения когнитивных функций и нарушения сердечной проводимости [1].

Эффект ЗНС при генерализованных приступах описан многими авторами [6, 17]. Из 23 пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией, включенных в наше исследование, доля респондеров составила 73,9 %. Ремиссия >3 лет достигнута у 7 (30,43 %) пациентов, причем 2 из них принимали ЗНС в монотерапии*. Эффективные комбинации при ремиссии >3 лет у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией представлены в табл. 6.

Существуют публикации, в которых исследована эффективность ЗНС у детей до 18 лет с типичными и атипичными абсансами в структуре разных эпилептических синдромов [17]. А. Wilfong и соавт. (2005) описали 45 пациентов (24 девочки и 21 мальчик),

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

Таблица 6. Эффективные комбинации зонисамида с другими антиэпилептическими препаратами при фокальных и генерализованных приступах у пациентов с достигнутой ремиссией ≥ 3 лет ($n = 54$)

Table 6. Effective combinations of zonisamide with other antiepileptic drugs in patients with focal and generalized seizures and remission lasting for ≥ 3 years ($n = 54$)

<p>Пациенты с фокальными приступами ($n = 228$). Ремиссия >3 лет – 47 пациентов Patients with focal seizures ($n = 228$). Remission >3 years – 47 patents</p>	<p>Пациенты с идиопатической генерализованной эпилепсией ($n = 23$). Ремиссия >3 лет – 7 пациентов Patients with idiopathic generalized epilepsy ($n = 23$). Remission >3 years – 7 patients</p>
<p>Леветирацетам + ЗНС – 17 случаев Levetiracetam + ZNS – 17 cases</p>	<p>Леветирацетам + ЗНС – 3 случая Levetiracetam + ZNS – 3 cases</p>
<p>Вальпроевая кислота + ЗНС – 10 случаев Valproic acid + ZNS – 10 cases</p>	<p>Вальпроевая кислота + ЗНС – 2 случая Valproic acid + ZNS – 2 cases</p>
<p>Вальпроевая кислота + леветирацетам + ЗНС – 37 случаев Valproic acid + levetiracetam + ZNS – 37 cases</p>	<p>Вальпроевая кислота + леветирацетам + ЗНС – 1 случай Valproic acid + levetiracetam + ZNS – 1 case</p>
<p>Другие комбинации: Other combinations: ламотриджин + ЗНС – 4 случая lamotrigine + ZNS – 4 cases окскарбазепин + ЗНС – 4 случая oxcarbazepine + ZNS – 4 cases клоназепам + ЗНС – 1 случай clonazepam + ZNS – 1 case вальпроевая кислота + этосуксимид + ЗНС – 1 случай valproic acid + ethosuximide + ZNS – 1 case руфинамид + ЗНС – 1 случай rufinamide + ZNS – 1 case руфинамид + окскарбазепин + вальпроевая кислота + ЗНС – 1 случай rufinamide + oxcarbazepine + valproic acid + ZNS – 1 case вальпроевая кислота + руфинамид + клоназепам + ЗНС – 1 случай valproic acid + rufinamide + clonazepam + ZNS – 1 case</p>	<p>–</p>

Примечание. ЗНС – зонисамид.
Note. ZNS – zonisamide.

которые получали ЗНС при абсансах. Средний возраст пациентов составил 11,4 (2,8–17,9) года, средняя доза ЗНС – 343,0 мг/сут, или 9,0 мг/кг/сут (100–600 мг/сут). У 23 (51,1 %) пациентов абсансы купировались на 100 %. В течение года ремиссия сохранилась у 80 % пациентов. Все выявленные неблагоприятные явления были легкой и средней степени тяжести. Это исследование показывает высокую эффективность и переносимость ЗНС в отношении абсансов у детей [20]. Необходимо напомнить, что ЗНС (Зонегран) – АЭП, который зарегистрирован в РФ при фокальной эпилепсии у взрослых пациентов в монотерапии и дополнительной терапии, у детей – в дополнительной терапии [8].

Тем не менее приведем результаты рандомизированного сравнительного исследования ЗНС в низких и высоких дозах у детей в монотерапии, опубликованные S.H. Eun и соавт. (2011). Были проанализированы данные 90 пациентов младше 16 лет (49 пациентов принимали низкие дозы ЗНС – 3–4 мг/кг/сут, 41 пациент – высокие дозы – 6–8 мг/кг/сут). Дети имели нормальный уровень

интеллекта. Возрастзависимые формы с роландическими спайками диагностированы у 62 пациентов, идиопатические генерализованные эпилепсии – у 7 пациентов (детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами при пробуждении, юношеская миоклоническая эпилепсия). Результаты: 41 (68,3 %) пациент достиг ремиссии по приступам в течение 6 мес в группе низких доз, 34 (57,6 %) – в группе высоких доз. Отмечены улучшение психологических тестов в группе низких доз (благоприятный нейрокогнитивный профиль), улучшение поведения [12].

S.J. You и соавт. (2008) показали, что эффект ЗНС при синдроме Леннокса–Гастро не зависит от типа приступов. В группе из 62 пациентов с синдромом Леннокса–Гастро у 4,8 % пациентов приступы прекратились, у 22,6 % частота приступов снизилась на 75 % и более, у 24,2 % – на 50 % и более. НЯ включали потерю аппетита и сонливость, но во всех случаях они имели транзиторный характер [21].

В нашем исследовании 76 пациентов переведено с топирамата на ЗНС с положительным эффектом и последующей отменой топирамата. Замена проводилась в связи недостаточной эффективностью (27 пациентов) или НЯ топирамата с хорошим ответом (49 пациентов). При замене дозу ЗНС повышали на 25 мг, а дозу топирамата снижали на 25 мг каждые 2 нед до полного перехода. Во всех 76 случаях приступы либо купировались с наступлением ремиссии, либо урежались на 50 % и более. Данное наблюдение позволяет заключить, что ЗНС более эффективен, чем топирамат, и лучше переносится. Так, во всех случаях перехода с топирамата улучшилась психическая активность пациентов, не отмечалось заторможенности, вялости, нормализовались показатели анализа мочи и компенсировалась дисметаболическая нефропатия, которая отмечалась на фоне приема топирамата.

О.А. Рахманина и соавт. (2019) провели сравнение терапии у пациентов с разными формами эпилепсии, получавших ЗНС и топирамат в моно- и комбинированной терапии. Не получено значимых различий

по эффективности ЗНС и топирамата. Эффективность при структурных фокальных эпилепсиях также была сопоставима (отсутствие приступов – 54,6 и 45,5 % соответственно). Побочные эффекты ЗНС зарегистрированы у 27,8 % пациентов, побочные эффекты топирамата – у 38,9 % ($p = 0,480$). Отмечены различия по влиянию данных препаратов на когнитивные функции. ЗНС имеет хорошую переносимость, оказывая меньшее влияние на когнитивные функции у детей, чем топирамат [7].

Заключение

Полученные результаты нашего анализа продемонстрировали эффективность ЗНС в комплексном лечении как фокальной, так и генерализованной эпилепсии у детей*. НЯ были легкими, отмечены у 5,8 % пациентов. При назначении ЗНС в качестве 1-го дополнительного препарата эффективность оказалась выше, чем при назначении его 2-м и 3-м дополнительным препаратом (что указывает на эффективность ранней дополнительной терапии ЗНС).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бадалян О.Л., Трепилец В.М., Трепилец С.В. Клинический опыт применения зонисамида при структурной фокальной эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2018;118(10–2):90–7.
Badalyan O.L., Trepilets V.M., Trepilets S.V. Clinical experience of using zonisamide in structural focal epilepsy in children with cerebral palsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues 2018;118(10–2):90–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811810290
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Зонегран (Зонисамид). Номер регистрационного удостоверения ГРЛС: ЛП-000739.
Instructions for medical use of the drug Zonegran (Zonisamide). Registration certificate number: LP-000739. (In Russ.).
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. 2-е изд-е. М.: БИНОМ, 2019. 896 с.
Karlov V.A. Epilepsy in Children and Adult Women and Men. 2nd edn. Moscow: BINOM, 2019. 896 p. (In Russ.).
4. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» Минздрава России. 2022 г. С. 130.
Clinical Recommendations “Epilepsy and status epilepticus in adults and children” of the Ministry of Health of Russia, 2022. P. 130. (In Russ.).
5. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 570–572.
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Kholin A.A. Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Moscow: Russian Printing House, 2023. Pp. 570–572. (In Russ.).
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение зонисамида (Зонегран) в лечении эпилепсии у взрослых и детей (обзор зарубежной литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):47–63. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy in adults and children (a review and clinical case). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015; 10(1):47–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63
7. Рахманина О.А., Левитина Е.В., Храмова Е.Б. и др. Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):17–25. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25
Rakhmanina O.A., Levitina E.V., Khramova E.B. et al. Comparative analysis of zonisamide and topiramate use in treatment of pediatric epilepsy in real clinical practice: The results of a retrospective study and related clinical cases. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25
8. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С., Романова М.В. Ретроспективный анализ применения и удержания на монотерапии зонисамидом больных эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2019;119(11–2):80–7.

*Фармацевтическая компания АО «Фирма ЕВРОСЕРВИС» рекомендует назначать препарат строго по инструкции по медицинскому применению препарата.

*Pharmaceutical company “Firma EVROSERVIS” recommends prescribing the drug strictly following the package insert.

- Rudakova I.G., Belova Yu.A., Kotov A.S., Romanova M.V. A retrospective analysis of using zonisamide and retention in monotherapy among patients with epilepsy in routine clinical practice. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues 2019;119(11–2):80–7. (In Russ.).
9. Abou-Khalil B.W. Update on Antiseizure Medications 2022. Continuum (Minneapolis Minn) 2022;28(2):500–35.
 10. Baulac M. Introduction to zonisamide. Epilepsy Res 2006; 68(Suppl 2):3–9.
 11. Baulac M., Leppik I.E. Efficacy and safety of adjunctive zonisamide therapy for refractory partial seizures. Epilepsy Res 2007;75(2–3): 75–83.
 12. Eun S.H., Kim H.D., Eun B.L. et al. Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. Seizure 2011;20(7):558–63. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.04.005
 13. Faught E. Review of United States and European clinical trials of zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. Seizure 2004;13(Suppl 1):59–65;discussion: 71–2.
 14. Gidal B.E., Resnick T., Smith M.C., Wheless J.W. Zonisamide: A comprehensive, updated review for the clinician. Neurol Clin Pract 2024;14(1):e200210. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200210.
- Available at: <https://www.neurology.org/doi/abs/10.1212/CPJ.0000000000200210>.
15. Guerrini R., Rosati A., Bradshaw K., Giorgi L. Adjunctive zonisamide therapy in the long-term treatment of children with partial epilepsy: Results of an open-label extension study of a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Epilepsia 2014;55(4):568–78. DOI: 10.1111/epi.12548
 16. ILAE. Medical Therapies for Epilepsy. Available at: <https://www.ilae.org/patient-care/medical-therapies>.
 17. Janszky J. Role of zonisamid in treating epilepsy, Parkinson disorders and other neurological diseases. Ideggyogy Sz 2009;62(11–12): 383–9.
 18. Liparoti G., Burchiani B., Mencaroni E. et al. Individualizing doses of antiepileptic drugs. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2022;18(3):219–33.
 19. Sobieszek G., Borowicz K.K., Kimber-Trojnar Z. et al. Zonisamide: A new antiepileptic drug. Pol J Pharmacol 2003;55(5):683–9.
 20. Wilfong A., Schultz R. Zonisamide for absence seizures. Epilepsy Res 2005;64:31–4.
 21. You S.J., Kang H.-Ch., Kim H.D. et al. Clinical efficacy of zonisamide in Lennox–Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. Brain Dev 2008;30(4):287–90. DOI: 10.1016/j.braindev.2007.09.004

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>
 И.В. Волков / I.V. Volkov: <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>
 О.К. Волкова / O.K. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-3314-3895>
 И.С. Бахтин / I.S. Bakhtin: <https://orcid.org/0000-0003-3600-687X>
 Д.И. Гукосьян / D.I. Gukosyan: <https://orcid.org/0009-0004-4321-7186>
 О.А. Рахманина / O.A. Rakhmanina: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>
 М.В. Бархатов / M.V. Barkhatov: <https://orcid.org/0000-0002-6372-4677>
 И.Г. Шукина / I.G. Shchukina: <https://orcid.org/0000-0001-8685-4143>
 Ю.Ю. Калинина / Yu.Yu. Kalinina: <https://orcid.org/0000-0002-7280-7212>
 К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

Конфликт интересов и финансирование. Статья опубликована при финансовой поддержке фармацевтической компании АО «Фирма ЭВРОСЕРВИС».

Conflict of interest and funding. The article was published with the financial support of the pharmaceutical company AO “Firma “EVROSERVIS”.

Статья поступила: 28.04.2024. Принята к публикации: 07.06.2024.
 Article submitted: 28.04.2024. Accepted for publication: 07.06.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-33-48>



Клинический полиморфизм миелита в неврологической практике. Лекция с описанием клинических случаев

А.А. Кондратов, А.С. Котов

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

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

Среди достаточно редких, но крайне интересных и значимых состояний миелиты выделяются своей комплексностью и разнообразием клинических проявлений. В настоящей статье, помимо общеизвестных данных об этой группе заболеваний, мы представляем результаты анализа 8 случаев миелита, которые могут служить отправной точкой для разработки более эффективных и упорядоченных стратегий в диагностике и лечении, а также внести значительный вклад в более глубокое понимание сложных случаев в неврологической практике.

Ключевые слова: миелит, миелопатия, рассеянный склероз, оптиконевромиелит

Для цитирования: Кондратов А.А., Котов А.С. Клинический полиморфизм миелита в неврологической практике. Лекция с описанием клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):33–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-33-48>

Clinical polymorphism of myelitis in neurologic practice. Lecture with description of clinical cases

A.A. Kondratov, A.S. Kotov

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

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

Among rather rare but extremely interesting and important conditions, myelitis stands apart due to its complexity and diversity of clinical manifestations. In this article, in addition to the well-known data on this group of diseases, we present the results of the analysis of eight cases of myelitis, which may serve as a starting point for the development of more effective and streamlined strategies in diagnosis and treatment. It may also contribute to deeper understanding of difficult cases in neurological practice.

Keywords: myelitis, myelopathy, multiple sclerosis, neuromyelitis optica

For citation: Kondratov A.A., Kotov A.S. Clinical polymorphism of myelitis in neurologic practice. Lecture with description of clinical cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):33–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-33-48>

В последние годы в связи с повышением доступности магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также развитием нейроиммунологии (в первую очередь в связи с появлением новых препаратов для лечения рассеянного склероза) все чаще выявляются и описываются воспалительные поражения спинного мозга. В данной работе представлены общие сведения о миелите и клинические примеры.

Существует множество терминов, используемых в научной литературе и описывающих различные патологические процессы, затрагивающие спинной мозг: «миелопатия», «миелоз», «невромиелит». Термин «миелит» имеет достаточно узкое определение и обозначает воспалительное поражение спинного мозга, тем самым изначально указывая на этиологию и характер заболевания [11].

Классификация миелитов на основе этиологического принципа представлена в табл. 1 [6].

В случае, когда достоверно установить причину не удается, говорят о идиопатическом миелите. Однако с течением времени и открытием новых методов диагностики доля данного диагноза постепенно уменьшается [10].

В мировой практике существует не так много статистических данных о процентном соотношении причин миелитов. Так, исследование, проведенное в 1993 г. в Альбукерке (США), показало следующее соотношение этиологических факторов: 45 % случаев миелита обусловлены инфекционными заболеваниями, 21 % – рассеянным склерозом, 12 % – ишемией спинного мозга и 21 % – неизвестными причинами (идиопатический миелит) [9]. Другое исследование, проведенное в 2012 г. во Франции по поводу острого поперечного миелита со средним периодом наблюдения 104,8 мес, выявило следующие пропорции: миелит, обусловленный рассеянным склерозом, – 62 % случаев, постинфекционный миелит – 1 %, оптиконевромиелит – 1 %,

системные аутоиммунные заболевания (синдром Шегрена и др.) – 1 %, неопределенный, или идиопатический, миелит – 34 % [5].

Специалисты в области лучевой диагностики традиционно делят миелиты на поперечные и продольно-распространенные. Этими терминами определяется распространенность патологического процесса по поперечнику или длине спинного мозга соответственно. В англоязычной литературе часто встречаются взаимозаменяемые понятия «острый миелит» и «поперечный миелит» [2].

В зависимости от времени возникновения симптомов миелиты подразделяют на острые (клинические проявления развиваются в течение нескольких часов или дней) и подострые (в течение 1–4 нед). Есть данные, свидетельствующие о том, что период от дебюта до максимальных клинических проявлений при идиопатическом поперечном миелите составляет от 10 ч до 28 дней (в среднем 5 дней) [12].

Стоит отметить, что клинические проявления миелитов не являются специфичными, поэтому важно

Таблица 1. Классификация миелитов на основе этиологического принципа
Table 1. Classification of myelitis by disease etiology

Группа Group	Заболевания Diseases
Инфекционные Infectious	<ol style="list-style-type: none"> 1. Бактериальные (<i>Treponema pallidum</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> и др.). 2. Вирусные (энтеровирусы, вирусы Западного Нила, Зика, герпесвирусы, вирус иммунодефицита человека, HTLV-1 и др.). 3. Грибковые (<i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Blastomyces dermatitides</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i> и др.). 4. Паразитарные (<i>Toxocara canis</i>, <i>Echinococcus species</i>, <i>Taenia solium</i>, <i>Trichinella spiralis</i>, <i>Schistosoma</i> и др.). <ol style="list-style-type: none"> 1. Bacterial (<i>Treponema pallidum</i>, <i>Borrelia burgdorferi</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> etc.). 2. Viral (enteroviruses, West Nile virus, Zika virus, herpesviruses, human immunodeficiency virus, HTLV-1, etc.). 3. Fungal (<i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Blastomyces dermatitides</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, etc.). 4. Parasitic (<i>Toxocara canis</i>, <i>Echinococcus species</i>, <i>Taenia solium</i>, <i>Trichinella spiralis</i>, <i>Schistosoma</i>, etc.).
Паранеопластические Paraneoplastic	<p>Некротическая миелопатия с антителами к амфифизину, анти-Ri (ANNA-2) или анти-CRMP-5 Necrotic myelopathy with anti-amphiphysin, anti-Ri (ANNA-2), or anti-CRMP-5 antibodies</p>
Системные и аутоиммунные заболевания Systemic and autoimmune diseases	<p>Системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, системные васкулиты, нейросаркоидоз Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, systemic vasculitis, neurosarcoidosis</p>
Аутоиммунные и демиелинизирующие заболевания нервной системы Autoimmune and demyelinating diseases of the nervous system	<p>Идиопатический миелит, острый рассеянный энцефаломиелит, заболевания спектра оптиконевромиелита, рассеянный склероз Idiopathic myelitis, acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica spectrum disorder, multiple sclerosis</p>

Таблица 2. Дифференциальная диагностика миелита с невоспалительными миелопатиями
Table 2. Differential diagnosis of myelitis with non-inflammatory myelopathies

Группа Group	Заболевания Diseases
Травматические/ компрессионные Traumatic/compression	Травмы, грыжи межпозвоночных дисков, стеноз позвоночного канала, эпидуральные абсцессы или гематомы, экстрamedулярные и экстрадуральные опухоли, синовиальные или арахноидальные кисты, мальформация Арнольда–Киари, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, остеомиелит, очаги экстрamedулярного гемопоэза Injuries, herniated discs, spinal stenosis, epidural abscesses or hematomas, extramedullary and extradural tumors, synovial or arachnoid cysts, Arnold–Chiari malformation, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteomyelitis, and extramedullary hematopoiesis
Наследственные/ нейродегенеративные Hereditary/neurodegenerative	Наследственные спастические параплегии, атаксия Фридрейха, лейкодистрофии, болезнь двигательного нейрона, болезнь Краббе Hereditary spastic paraplegia, Friedreich’s ataxia, leukodystrophy, motor neuron disease, Krabbe disease
Паранеопластические Paraneoplastic	Первичные или метастатические лимфомы, лейкозы, глиомы Primary or metastatic lymphomas, leukemias, gliomas
Сосудистые Vascular	Спинальные инсульты, артериовенозные фистулы и мальформации, гипоперфузионные повреждения, тромбофилии Spinal stroke, arteriovenous fistulas and malformations, hypoperfusion injuries, thrombophilia
Другие Other	Сирингомиелия, лучевая миелопатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека вакуолярная миелопатия, подострая комбинированная дегенерация спинного мозга при дефиците витамина B ₁₂ , абеталипопротеинемия, латиризм, конзо, энцефалопатия Хашимото, лекарственно-индуцированные (амиодарон, метотрексат, амфотерицин, героин и др.) миелопатии Syringomyelia, radiation myelopathy, HIV-associated vacuolar myelopathy, subacute combined degeneration of the cord with vitamin B ₁₂ deficiency, abetalipoproteinemia, lathyrism, konzo, Hashimoto’s encephalopathy, drug-induced (amiodarone, methotrexate, amphotericin, heroin, etc.) myelopathies

знать и правильно проводить дифференциальный диагноз с повреждениями спинного мозга другой этиологии, с другими патогенетическими механизмами развития и подходами к лечению (табл. 2) [6].

Поскольку миелит как самостоятельное заболевание — достаточно редкое состояние, точных данных о распространенности миелитов в мире немного. Исследование 2009 г. показало, что заболеваемость острым поперечным миелитом варьирует от 1,34 до 4,6 случая на 1 млн человек в год с возрастными пиками 10–19 и 30–39 лет [4]. Половой, семейной или этнической предрасположенности не обнаружено, однако в нескольких исследованиях продемонстрирована более высокая частота заболеваемости у женщин [5, 7].

Клинический полиморфизм миелита может варьировать в зависимости от основной причины, локализации и степени поражения спинного мозга, а также индивидуальных факторов (табл. 3) [3].

Двигательные симптомы варьируют в зависимости от уровня поражения спинного мозга. Локализация патологического процесса в верхних отделах шеи (C1–C5) проявляется спастическим тетрапарезом. Кроме того, поражение диафрагмального нерва (C3–C5) может привести к дисфункции диафрагмы и дыхательной недостаточности.

При поражении нижних шейных сегментов (C5–T1) развиваются смешанный парапарез верхних конечностей и спастический парапарез нижних конечностей.

Поражения грудного отдела (T1–T12) чаще всего проявляются нижним спастическим парапарезом.

Поражения пояснично-крестцового отдела (L1–S5) могут вызывать симптомы как центрального, так и периферического пареза нижних конечностей.

Сенсорные нарушения делятся на сегментарные (симптомы распространяются в пределах одного или нескольких дерматомов) и проводниковые (симптомы появляются в нижележащих отделах).

Развиваются как негативные симптомы (гипестезия, гипалгезия, анестезия), так и позитивные (парестезии, дизестезии), в том числе и боли. Некоторые пациенты сообщают о появлении круговой полосы дизестезии, похожей на ощущение сжимания, по ходу дерматомов, вокруг туловища (в просторечии — «объятия рассеянного склероза»), которая может варьировать от легкого дискомфорта до сильной спазматической или жгучей боли.

Часто встречается феномен Лермитта (парестезия, распространяющаяся вниз по позвоночнику и возникающая при сгибании в шейном отделе позвоночника), предполагающий внутреннее поражение спинного мозга, обычно затрагивающее задние столбы.

Таблица 3. Основные спинальные синдромы

Table 3. Main spinal syndromes

Синдром Syndrome	Вовлеченные пути Spinal cord tracts involved	Клинические проявления Clinical manifestations
Полный поперечный миелит Complete transverse myelitis	Поражение всех проводящих путей All spinal cord tracts affected	Парез/паралич, потеря чувствительности и вегетативные нарушения ниже уровня поражения Paresis/paralysis, loss of sensitivity and autonomic dysfunction below the lesion
Половинное поражение (синдром Броун–Секара) Hemisection injury of the spinal cord (Brown–Sequard syndrome)	Ипсилатеральные кортикоспинальный путь и задние столбы, контралатеральный спиноталамический путь Ipsilateral corticospinal tract and posterior columns of the spinal cord, contralateral spinothalamic tract	Ипсилатерально: парез/паралич, потеря глубокой чувствительности. Контралатерально: потеря поверхностной чувствительности. Феномен Лермитта Ipsilateral: paresis/paralysis, loss of deep sensitivity. Contralateral: loss of surface sensitivity. Lhermitte phenomenon
Подострая комбинированная дегенерация Subacute combined degeneration	Задние столбы и кортикоспинальные пути с 2 сторон Posterior columns of the spinal cord and corticospinal tracts at both sides	Двусторонние парезы/параличи, потеря глубокой чувствительности Bilateral paresis/paralysis, loss of deep sensitivity
Центральный спинномозговой синдром Central cord syndrome	Перекрещивающиеся волокна спиноталамических путей, кортикоспинальные пути Crossing fibers of the spinothalamic tracts, corticospinal tracts	Диссоциированное расстройство чувствительности, парезы/параличи Dissociated sensory loss, paresis/paralysis
Синдром конуса Cauda equina syndrome	Крестцовые вегетативные волокна Sacral vegetative fibers	Расстройства функций тазовых органов, седловидная анестезия, периферический парез/паралич нижних конечностей Pelvic organ dysfunction, saddle anesthesia, peripheral paresis/paralysis of the lower extremities

Еще одним зарегистрированным вариантом является обратный феномен Лермитта (парестезия, распространяющаяся вверх).

Пациенты могут испытывать локализованную или иррадирующую боль, которая может быть острой, тупой или жгучей. Боль может быть постоянной или периодической.

Наиболее часто встречающиеся вегетативные расстройства при поражении спинного мозга – нарушения функции тазовых органов, в первую очередь расстройства мочеиспускания. Пациенты жалуются на резкие, императивные позывы к мочеиспусканию, недержание мочи или, наоборот, затруднение/невозможность опорожнения мочевого пузыря, острую задержку мочи. Аналогичные симптомы затрагивают кишечник: пациентов беспокоят запоры или недержание кала.

Среди других вегетативных нарушений встречаются сексуальная дисфункция, нарушения потоотделения, температуры тела и конечностей, нестабильность артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Важно отметить, что симптомы миелита могут сильно различаться у разных людей и меняться со временем. Своевременная диагностика и соответствующее лечение имеют решающее значение для оптимизации результатов и минимизации долгосрочных осложнений.

Приводим описания клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка Т., 52 года, поступила в ноябре 2022 г. в неврологическое отделение МОНКИ с жалобами на выраженную слабость в ногах и руках, нарушение чувствительности во всем теле, нарушение дыхания, глотания, поперхивание при приеме пищи, двоение при взгляде вправо. Со слов пациентки, в начале октября 2022 г. она почувствовала онемение левой половины лица. Затем после перенесенной респираторной вирусной инфекции присоединилось онемение в левой руке, которое распространилось на левую ногу. В течение месяца симптомы нарастали, появились нарушения чувствительности и слабость в обеих ногах. Пациентка обратилась к неврологу в поликлинику по месту жительства, откуда была госпитализирована в неврологическое отделение

по месту жительства с направительным диагнозом: «Демиелинизирующее заболевание нервной системы. Острый рассеянный миелит». В стационаре проводилось лечение в виде гормональной терапии раствором дексаметазона 4 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки № 2 с переходом на раствор метилпреднизолона 1000 мг внутривенно капельно № 7. Однако состояние пациентки оставалось без положительной динамики. До госпитализации амбулаторно выполнена МРТ головного и шейного отделов спинного мозга с контрастным усилением, по данным которой выявлен крупный очаг продолговатой формы, гиперинтенсивного сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях (ВИ), с признаками накопления контрастного препарата (рис. 1–3).

В связи с отсутствием эффекта от проведенной терапии пациентку перевели в неврологическое отделение МОНИКИ. За время госпитализации выполнено лечение раствором метилпреднизолона 1000 мг внутривенно капельно № 3.

В неврологическом статусе на момент осмотра: среднеамплитудный горизонтальный нистагм при взгляде влево и вверх, диплопия; гипестезия левой половины лица; асимметрия лица за счет слабости лицевых мышц слева, девиация языка влево и атрофия левой половины языка; снижение мышечной силы в левой верхней конечности проксимально до 4 баллов, дистально до 3 баллов; симметричное снижение мышечной силы в нижних конечностях проксимально до 3 баллов, дистально до 4 баллов;

повышение мышечного тонуса в левой нижней конечности по спастическому типу; равномерное оживление сухожильных рефлексов с левых конечностей. Чувствительные нарушения представлены гипестезией до уровня позвонка Th7 и снижением вибрационной чувствительности с нижних конечностей до 5 градиентных единиц, с левой верхней конечности до 2 градиентных единиц, с правой – до 6 градиентных единиц.

Показатели лабораторных исследований, выполненных в отделении (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ на инфекции), в пределах референсных значений. Пациентке проведен анализ на антитела к аквапорину 4, результат отрицательный.

С учетом данных анамнеза, клинической и МРТ-картины пациентке установлен диагноз: «Заболевание спектра оптиконевромиелита, серонегативная форма. Затянувшееся обострение». Предложена терапия в виде 5 сеансов плазмафереза с рекомендуемым объемом замещаемой плазмы крови 30–35 мл/кг массы тела.

В данном случае мы наблюдаем типичную клиническую картину поражения спинного мозга на шейном уровне: признаки поражения спинномозгового чувствительного ядра тройничного нерва (гипестезия лица) и двигательного ядра подъязычного нерва (девиация и атрофия языка); признаки спастического нижнего парапареза и верхнего левостороннего монопареза (снижение мышечной силы, повышение тонуса по

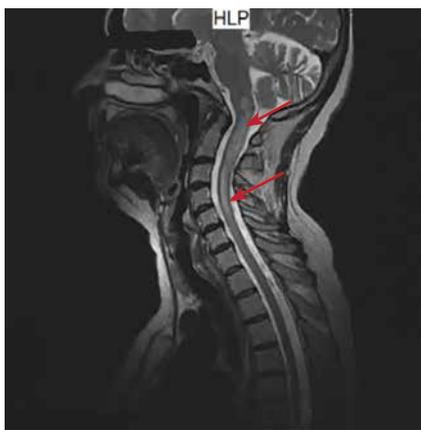


Рис. 1. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Очаг продолговатой формы, гиперинтенсивного сигнала от нижних отделов продолговатого мозга до уровня тела позвонка С6 (указан стрелками)

Fig. 1. T2-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. An oval area of hyperintense signal is visualized between the lower parts of the medulla oblongata and C6 (arrows)



Рис. 2. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Участки повышенного накопления контрастного препарата на уровнях нижних отделов продолговатого мозга и позвонков С1–С3 (указаны стрелками)

Fig. 2. T1-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. Areas of contrast agent accumulation are visualized in the lower parts of the medulla oblongata and at the level of C1–C3 (arrows)

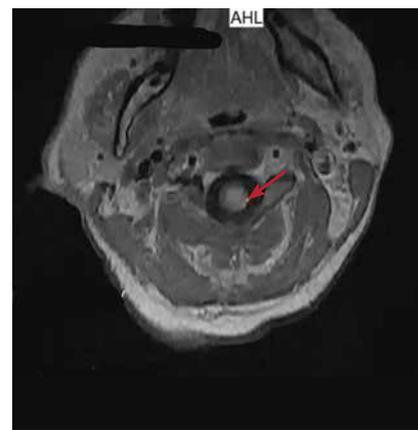


Рис. 3. T1-режим магнитно-резонансной томографии, аксиальный срез шейного отдела спинного мозга. Участок повышенного накопления контрастного препарата (указан стрелкой)

Fig. 3. T1-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, axial view. An area of contrast agent accumulation is visualized (arrow)

спастическому типу, оживление сухожильных рефлексов) и нарушение поверхностной чувствительности до уровня Th7 (гипестезия нижних конечностей ввиду более латерального расположения пучков в спинном мозге).

Клинический случай 2

Пациентка Л., 34 года, поступила в ноябре 2018 г. в неврологическое отделение МОНИКИ с жалобами на общую слабость, снижение чувствительности в нижних конечностях, недержание мочи и кала. Со слов пациентки, месяц назад она отметила появление чувствительных нарушений. По этому поводу обратилась в поликлинику по месту жительства, были назначены нейрометаболическая терапия и кетопрофен. Эффекта от назначенной терапии не отметила. Через неделю на фоне ухудшения состояния в виде появления гиперестезии до уровня поясницы, выраженной слабости в нижних конечностях, нарушений тазовых функций (задержка мочи) госпитализирована по месту жительства. В стационаре проведена МРТ головного и спинного мозга, по результатам которой выявлены множественные очаги демиелинизации в головном мозге (супра- и инфратенториальной локализации) и протяженное (3 сегмента) очаговое поражение в грудном отделе спинного мозга. На фоне проводимого лечения в виде нейрометаболической (тиоктовая кислота) и гормональной (дексаметазон) терапии существенного изменения состояния пациентки не отмечалось, в связи с чем она была переведена в неврологическое отделение МОНИКИ.

В неврологическом статусе на момент поступления: симметричное снижение силы в нижних конечностях до 1 балла, повышение тонуса (по спастическому типу) и сухожильных рефлексов в нижних конечностях, положительные патологические рефлексы Бабинского и Россолимо с 2 сторон; гипалгезия в нижних конечностях и туловища до уровня позвонков Th6–Th8; нарушение тазовых функций по типу недержания.

Лабораторные анализы, выполненные в отделении: общий анализ крови – гипохромная анемия (гемоглобин 94 г/л), лейкоцитоз ($16,6 \times 10^9$ Ед/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение скорости оседания эритроцитов до 20 мм/ч; биохимический анализ крови – повышение концентрации аланинаминотрансферазы до 291 Ед/л; общий анализ мочи – протеинурия (0,71 г/л), наличие в моче бактерий и грибов. Проведена люмбальная пункция с последующим анализом ликвора, отмечено повышение концентрации глюкозы до 4,1 ммоль/л.

Анализ на антитела к аквапорину 4 отрицательный. Анализ на боррелиоз (IgM и IgG) отрицательный. Определение типа синтеза олигоклональных антител показало 2-й тип синтеза.

Также проведена МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением, по результатам которой выявлен крупный очаг на уровне грудного отдела позвоночника, ги-



Рис. 4. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Патологическая зона гиперинтенсивного сигнала протяженностью от уровня Th5 до уровня Th8 позвонков (указана стрелкой)

Fig. 4. T2-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. Pathological area of hyperintense signal is visualized between Th5 and Th8 (arrow)



Рис. 5. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Участки повышенного накопления контрастного препарата на уровнях позвонков Th5 и Th7 (указаны стрелками)

Fig. 5. T1-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. Areas of contrast agent accumulation are visualized at the level of Th5 and Th7 (arrows)

перинтенсивного сигнала на T1- и T2-ВИ, с признаками нарушения гематоэнцефалического барьера (рис. 4, 5).

Пациентке назначена гормональная (раствор метилпреднизолона 1000 мг внутривенно капельно № 7) и нейрометаболическая (витамины B₁, B₆, B₁₂ внутримышечно) терапия, однако улучшения состояния не отмечалось.

В результате проведенных лабораторно-инструментальных исследований был установлен диагноз: «Поперечный миелит. Нижний вялый парализ с выраженным нарушением функции движения. Нарушение функции тазовых органов по типу недержания».

Как можно заметить, данный клинический случай демонстрирует типичные для поражения грудного отдела спинного мозга проявления: нижний спастический парализ, нарушение поверхностной чувствительности по проводниковому типу до уровня патологического очага в спинном мозге, расстройства функции тазовых органов.

Следующие клинические случаи характеризуются комбинированным поражением шейного и грудного отделов спинного мозга.

Клинический случай 3

Пациент С., 49 лет, поступил в феврале 2023 г. в неврологическое отделение МОНИКИ с жалобами на невозможность нормально ходить, выраженную слабость в ногах, шаткость, дрожь в руках и во всем теле. Из анамнеза заболевания известно, что вышеуказанные жалобы, а также жалобы на ухудшение зрения на правый глаз впервые появились в августе 2021 г. Пациент за медицинской помощью не обращался. Постепенно симптомы прогрессировали, в сентябре 2022 г. пациент обратился в поликлинику по месту жительства, госпитализирован в неврологическое отделение с диагнозом: «Рассеянный склероз, цереброспинальная форма, быстропрогрессирующее течение? Обострение. Заболевание спектра оптиконевромиелита?» В стационаре проведена гормональная пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 5, однако положительной динамики пациент не отметил.

Из анамнеза жизни известно, что пациент перенес туберкулез (конкретные даты назвать не может; по данным консультации фтизиатра, остаточные явления туберкулеза, активного туберкулеза нет).

Амбулаторно выполнены следующие анализы и исследования: 1) клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи — показатели в пределах референсных значений; 2) анализ крови на антитела к вирусу иммунодефицита человека, гепатита С, *Treponema pallidum*, поверхностный антиген вирусного гепатит В — результат отрицательный; 3) определение антител к аквапину 4, фосфолипидам, антинуклеарных антител — результат отрицательный. Определение типа синтеза олигоклональных антител в ликворе и сыворотке показало 1-й тип синтеза.

На момент осмотра в неврологическом статусе: горизонтальный нистагм с 2 сторон, дизартрия; равномерное повышение сухожильных рефлексов с рук и ног с расширением рефлексогенных зон, двусторонний клонус стоп; снижение мышечной силы в проксимальных и дистальных мышцах верхних конечностей до 4 баллов, в нижних конечностях слева до 4 баллов, справа до 3 баллов; координационные нарушения в виде интенционного тремора с 2 сторон при проведении пальценосовой пробы, выраженная неустойчивость в позе Ромберга, атактическая походка на широкой базе. Выявлены чувствительные нарушения в виде снижения вибрационной чувствительности с левой нижней конечности до 5 градиентных единиц, с правой — до 6 градиентных единиц. У пациента ограничена ходьба, самостоятельно может пройти не более 120 м.

После госпитализации в неврологическое отделение МОНИКИ пациенту проведена МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга с контрастным усилением, по данным которой в шейном отделе спинного мозга вы-



Рис. 6. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Очаги продолговатой формы, гиперинтенсивного сигнала на уровнях сегментов C2–C3 и C6–C7 (указаны стрелками)

Fig. 6. T2-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. Oval areas of hyperintense signal are visualized at the level of C2–C3 and C6–C7 (arrows)



Рис. 7. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Очаг продолговатой формы, гиперинтенсивного сигнала на уровне тела позвонка Th5 (указан стрелкой)

Fig. 7. T2-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. An oval area of hyperintense signal is visualized at the level of Th5 (arrow)



Рис. 8. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Очаг продолговатой формы, гиперинтенсивного сигнала на уровне сегментов Th9–Th10 (указан стрелкой)

Fig. 8. T2-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. An oval area of hyperintense signal is visualized at the level of Th9–Th10 (arrow)

явлены очаги продолговатой формы с нечеткими неровными контурами, гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ, изоинтенсивные на T1-ВИ, без признаков накопления контрастного препарата (рис. 6); в грудном отделе спинного мозга также выявлены очаги продолговатой формы с нечеткими неровными контурами, гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ, изоинтенсивные на T1-ВИ, без признаков накопления контрастного препарата (рис. 7, 8).

На основании вышеуказанных жалоб, анамнеза заболевания, результатов лабораторно-инструментальных исследований был установлен диагноз: «Рассеянный склероз. Вторично-прогрессирующее течение с обострениями. Атактические нарушения. Дизартрия. Оценка по шкале инвалидизации EDSS – 5,5 балла».

Клинический случай 4

Пациент И., 32 года, поступил в октябре 2015 г. в неврологическое отделение МОНИКИ с жалобами на слабость в конечностях, преимущественно в нижних, невозможность самостоятельного передвижения, нарушение мочеиспускания, онемение ног и туловища до уровня пупка.

Пациент считает себя больным с июля 2013 г., когда внезапно появились шаткость при ходьбе и двоение в глазах. За медицинской помощью не обращался, симптомы регрессировали самостоятельно. Повторное ухудшение самочувствия произошло в сентябре 2013 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции. В октябре 2013 г. обратился к неврологу, проведена МРТ головного мозга, по заключению которой выявлена картина

мультифокального инфратенториального поражения головного мозга, вероятно демиелинизирующего генеза. Установлен диагноз: «Рассеянный склероз. Ремиттирующее течение». Назначена терапия интерфероном бета-1b 8 мкг подкожно через день, однако положительного эффекта не наблюдалось (сохранялись обострения 2 раза в год).

Осенью 2014 г. вновь появились двоение в глазах и шаткость при ходьбе. Госпитализирован в неврологическое отделение МОНИКИ, проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением, выявлена картина очагового поражения задних отделов моста и ножек мозжечка без нарушения целостности гематоэнцефалического барьера. Установлен диагноз: «Энцефалопатия Вернике. Атактический синдром». Терапия интерфероном отменена.

Очередное ухудшение состояния в виде слабости в конечностях и нарушения мочеиспускания пациент стал отмечать с февраля 2015 г. В июле 2015 г. находился на стационарном лечении по месту жительства с диагнозом: «Демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Нижний спастический парализ с выраженным нарушением функции движения, тазовыми нарушениями. Мозжечковый синдром». На фоне нейрометаболической и гормональной терапии метилпреднизолоном отмечалась положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в нижних конечностях.

Из анамнеза жизни известно, что у пациента диагностирован хронический вирусный гепатит С, фаза репликации герпесвируса, малой степени активности. По этому поводу пациент наблюдается у инфекциониста по месту жительства.

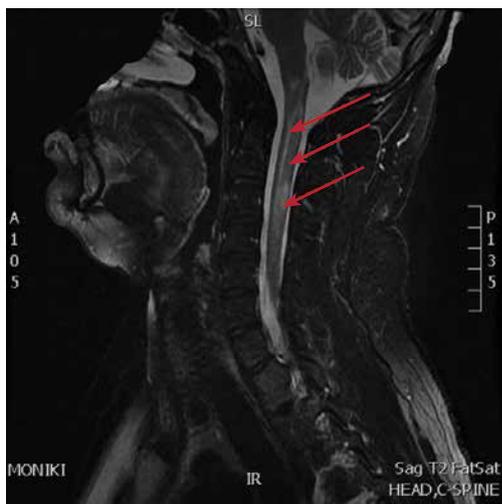


Рис. 9. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Диффузно-очаговое повышение сигнала от уровня продолговатого мозга до уровня позвонка C5 (отмечено стрелками)

Fig. 9. T2-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. Diffuse focal hyperintense signal is visualized between the medulla oblongata and C5 (arrows)

На момент госпитализации в МОНИКИ в неврологическом статусе: крупноразмашистый горизонтальный нистагм в крайних отведениях, дизартрия, спастический тетрапарез с симметричным снижением мышечной силы в нижних конечностях до 0 баллов, в верхних конечностях до 3 баллов; симметричное повышение с расширением рефлексогенных зон сухожильных рефлексов с конечностей; патологические рефлексы Бабинского и верхний Россолимо с 2 сторон; гипалгезия нижних конечностей и туловища до уровня позвонка Th4.

Лабораторные анализы, выполненные в отделении: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи – без патологии; общий анализ ликвора – повышение концентрации белка до 0,53 г/л (норма 0,15–0,45 г/л) и лимфоцитарный плеоцитоз 40/3. Также проводился иммуноферментный анализ ликвора на инфекции (*Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida*, *Varicella Zoster virus*, цитомегаловирус, вирус простого герпеса) – результат отрицательный. Анализ крови на антитела к аквапорину 4 резко положительный.

По результатам проведенной в стационаре МРТ спинного мозга с контрастным усилением выявлено диффузно-очаговое повышение сигнала от его структуры от уровня продолговатого мозга до уровня тела позвонка Th11 с визуализацией очагов на уровне тел позвонков C2–C5, Th2–Th7, Th10–Th11, накапливающих контрастный препарат, максимальной протяженностью до 70 мм (рис. 9–11).



Рис. 10. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Участок повышенного накопления контрастного препарата на уровне позвонков C2–C3 (отмечен стрелкой)

Fig. 10. T1-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. Contrast agent accumulation at the level of C2–C3 (arrow)

На фоне проводимой терапии тиоктовой кислотой 600 мг внутривенно капельно № 18 и преднизолоном 30 мг/сут внутрь № 18 отмечалась положительная динамика в виде появления движений в нижних конечностях, увеличения мышечной силы в нижних конечностях до 2 баллов, в верхних до 4 баллов.

На основании клинической картины, проведенных лабораторно-инструментальных исследований был уста-



Рис. 11. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Очаговое повышение сигнала от уровня Th4 до уровня Th7 позвонков (отмечено стрелками)

Fig. 11. T2-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. Focal hyperintense signal is visualized between Th4 and Th7 (arrow)

новлен диагноз: «Оптическое неромиелит Девика. Поперечный миелит. Спастический тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей».

Клинический случай 5

Пациент О., 17 лет, поступил в мае 2018 г. в педиатрическое отделение МОНИКИ с жалобами на ухудшение мелкой моторики пальцев рук, снижение вкуса, головокружение, онемение ног, снижение зрения. Со слов родителей известно, что жалобы стали отмечаться с апреля 2017 г. после перенесенной пациентом травмы головы. С мая 2017 г. стал отмечать темное пятно по центру в поле зрения левого глаза, с июня 2017 г. — онемение ног. В марте 2018 г. присоединились онемение пальцев рук, ухудшение мелкой моторики, изменение почерка, ощущение тяжести в левой ноге, изменение походки. За неделю до госпитализации пациент отметил присоединившиеся несистемное головокружение, снижение вкуса и аппетита.

На момент поступления в неврологическом статусе: двустороннее снижение акта конвергенции, горизонтальный крупноразмашистый нистагм при взгляде в стороны, больше влево; гипогевзия; снижение мышечной силы в левых конечностях до 4 баллов; оживление сухожильных рефлексов с левых конечностей; слаболожительный патологический рефлекс Бабинского с 2 сторон; легкая атаксия в позе Ромберга; гипалгезия дистальных отделов рук, по всей поверхности ног.

Лабораторные анализы, выполненные в стационаре: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, общий анализ ликвора — без патологии.



Рис. 12. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Гомогенное накопление контрастного препарата в виде очагов на уровнях позвонков C1, C2 и в виде полукольца на уровне C4–C5 (отмечено стрелками)

Fig. 12. T1-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. Homogeneous accumulation of contrast agent in lesions at the level of C1 and C2 and in the shape of semicircles at the level of C4–C5 (arrows)

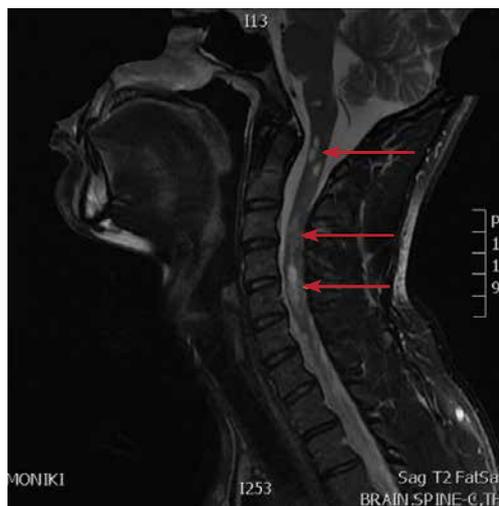


Рис. 13. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Диффузно-очаговое повышение сигнала на уровне позвонков C1–C5 (отмечено стрелками)

Fig. 13. T2-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. Diffuse focal hyperintense signal is visualized at the level of C1–C5 (arrows)

По результатам МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением выявлены картина многоочагового демиелинизирующего поражения вещества головного мозга с супра- и инфратенториальной локализацией очагов, с вовлечением в процесс мозолистого тела, с многочисленными очагами нарушения гематоэнцефалического барьера и очаговые поражения вещества спинного мозга

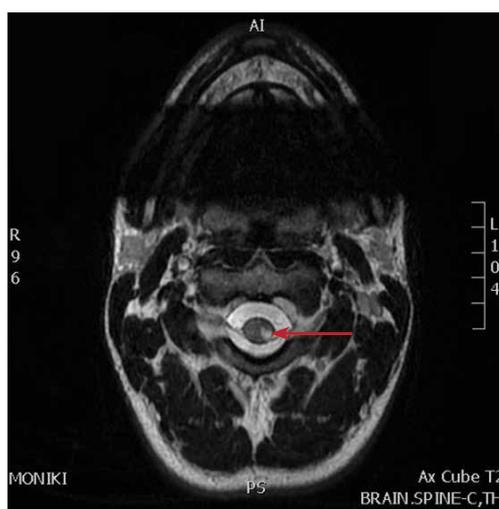


Рис. 14. T2-режим магнитно-резонансной томографии, аксиальный срез шейного отдела спинного мозга. Визуализируется зона повышенной интенсивности сигнала в левой половине спинного мозга (отмечена стрелкой)

Fig. 14. T2-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, axial view. An area of hyperintense signal is visualized in the left part of the spine (arrow)



Рис. 15. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Гомогенное накопление контрастного препарата в виде очага на уровне позвонков Th10–Th11 (отмечено стрелкой)

Fig. 15. T1-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. Homogeneous accumulation of contrast agent at the level of Th10–Th11 (arrow)



Рис. 16. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Очаговое повышение сигнала на уровне позвонков Th10–Th11 (отмечено стрелкой)

Fig. 16. T2-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. Local hyperintense signal at the level of Th10–Th11 (arrow)



Рис. 17. STIR-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Очаги гиперинтенсивного сигнала на уровнях позвонков Th7, Th10–L1 (отмечены стрелками)

Fig. 17. STIR-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. Areas of hyperintense signal at the level of Th7 and Th10–L1 (arrows)

с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера на уровнях позвонков C1, C2, C4–C6, Th1, Th7, Th10–L1 (рис. 12–17).

Проведена гормональная терапия метилпреднизолоном 1000 мг внутривенно капельно № 5. На момент выписки значительной положительной динамики в клинической картине не отмечено.

На основании клинической картины, проведенных лабораторно-инструментальных исследований был установлен диагноз: «Рассеянный склероз, дебют».

Клинический случай 6

Пациент К., 54 года, поступил в декабре 2022 г. в неврологическое отделение МОНИКИ с жалобами на отсутствие движений в ногах, невозможность самостоятельно передвигаться, слабость в кистях, нарушение мочеиспускания по типу задержки.

Со слов пациента, в конце марта 2022 г. он перенес острую респираторную вирусную инфекцию (повышение температуры до субфебрильных значений, катаральные явления), после чего в апреле 2022 г. появились онемение стоп и слабость в правой нижней конечности. Постепенно симптомы прогрессировали, и в итоге в конце апреля 2022 г. пациент не мог самостоятельно передвигаться, ходил с посторонней помощью. За медицинской помощью не обращался. В мае 2022 г. отметил ухудшение состояния: появились ощущение жжения в нижних конечностях, онемение в области промежности, задержка мочи. По этому поводу был госпитализирован по месту жительства, проведена цистостомия. Также пациент получил терапию дексаметазоном и витаминами группы В – без существенной динамики.

Для проведения дополнительных диагностических мероприятий в июне 2022 г. пациент проходил стационарное лечение в Научном центре неврологии.

Выполнена МРТ грудного отдела спинного мозга, по результатам которой интрамедуллярно от области большого затылочного отверстия до уровня верхнего края



Рис. 18. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез на уровне шейного и грудного отделов спинного мозга. Протяженные зоны слабо повышенной интенсивности сигнала в задних столбах на всем шейном уровне (отмечены стрелками)

Fig. 18. T1-weighted magnetic resonance image of the cervical and thoracic spine, sagittal view. Long mildly hyperintense areas are visualized in the posterior columns of the spinal cord throughout the entire cervical spine (arrows)



Рис. 19. STIR-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез на уровне шейного и грудного отделов спинного мозга. Протяженные зоны слабо повышенной интенсивности сигнала в задних столбах на уровне всего шейного отдела (отмечены стрелками)

Fig. 19. STIR-weighted magnetic resonance image of the cervical and thoracic spine, sagittal view. Long mildly hyperintense areas are visualized in the posterior columns of the spinal cord throughout the entire cervical spine (arrows)

позвонка Th12 визуализировались протяженные зоны слабо повышенной интенсивности сигнала в задних и боковых столбах (рис. 18, 19).

Также в стационаре проведена люмбальная пункция с последующим анализом ликвора: цитоз 19/3, белок 0,169 г/л. Анализ ликвора на антитела к боррелии, вирусу простого герпеса, цитомегаловирусу — отрицательный.

Анализ на антитела к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG) в крови отрицательный. Определение типа синтеза олигоклональных антител показало 1-й тип синтеза.

Проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 5 с положительной динамикой в виде частичного восстановления чувствительности в нижней конечности.

На момент поступления в МНИКИ в неврологическом статусе: девиация языка вправо, симметричное снижение мышечной силы в верхних конечностях до 4 баллов, в нижних конечностях до 1 балла; тонус в верхних конечностях диффузно снижен, в нижних слегка повышен по спастическому типу; положительные рефлексы Бабинского, Россолимо с 2 сторон; клонусы обеих стоп; нарушение чувствительности по проводниковому типу с уровня позвонка Th7.

Лабораторные анализы, выполненные перед госпитализацией: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализы на инфекции — показатели в пределах референсных значений.

На основании анамнеза, клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований установлен диагноз: «Миелит шейного и грудного отделов с преимущественным поражением боковых и задних столбов. Тетрапарез с выраженным нарушением функции движения в нижних конечностях».

Клинический случай 7

Пациентка 3., 10 лет, экстренно поступила в детское психоневрологическое отделение по месту жительства в ноябре 2021 г. с жалобами на выраженную слабость и отсутствие движений в ногах. Известно, что накануне у девочки поднялась температура до субфебрильных значений, появились сухой кашель, однократная рвота и нарушение стула. Мать за медицинской помощью не обращалась, самостоятельно дала дочери жаропонижающее и антибиотик, с положительным эффектом. Вечером того же дня у ребенка появились жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника, на следующий день — жалобы на слабость в ногах вплоть до отсутствия движений.

В неврологическом статусе обращали на себя внимание симметричное снижение мышечной силы в нижних конечностях до 0 баллов, арефлексия нижних конечностей, анестезия с уровня позвонка Th12. Также у пациентки отмечено нарушение функции тазовых органов по типу задержки мочеиспускания.

В отделении проведена МРТ грудного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга с контрастным усилением, по данным которой выявлен крупный, гиперинтенсивный на T1- и T2-ВИ очаг, расположенный в центральных отделах спинного мозга на всем протяжении грудного отдела и поясничного отдела до уровня тела позвонка L2 (рис. 20, 21).



Рис. 20. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез пояснично-крестцового отдела спинного мозга. Крупный протяженный очаг гиперинтенсивного сигнала до уровня тела позвонка L2 (отмечен стрелками)

Fig. 20. T1-weighted magnetic resonance image of the lumbosacral spine, sagittal view. A large focus of hyperintense signal reaching the L2 is visualized (arrows)

По данным лабораторно-инструментальных исследований: клинический анализ крови, общий анализ мочи — показатели в пределах референсных значений; биохимический анализ крови — повышение уровня С-реактивного белка до 42 мг/л. Анализ на инфекции отрицательный.

В диагностических целях проведена люмбальная пункция с последующим анализом спинномозговой жидкости. Выявлено повышение уровня белка до 0,66 г/л.

Также выполнен анализ крови на антитела к аквапорину 4, результат отрицательный.

С учетом данных анамнеза, клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований пациентке установлен диагноз: «Острый распространенный миелит Th6—S3. Нижняя вялая параплегия с анестезией. Нарушение функции тазовых органов по смешанному типу, тяжелая форма».

Пациентке была назначена гормональная терапия метилпреднизолоном по следующей схеме: 1000 мг внутримышечно № 3, далее 1000 мг внутривенно капельно № 2, а также неспецифическая нейрометаболическая и антибиотикотерапия. Однако на фоне проведенного лечения отмечалась минимальная положительная динамика в виде нарастания силы в левой нижней конечности до 2 баллов и мозаичного восстановления чувствительности.

Данный клинический случай отличается от предыдущих поражением не только грудного, но и поясничного отдела спинного мозга. Этот факт отражается и в клинических проявлениях — у пациентки имеется картина нижней вялой параплегии.



Рис. 21. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез грудного отдела спинного мозга. Крупный очаг гиперинтенсивного сигнала на протяжении всего грудного отдела позвоночника (отмечен стрелками)

Fig. 21. T2-weighted magnetic resonance image of the thoracic spine, sagittal view. A large focus of hyperintense signal is visualized throughout the thoracic spine (arrows)

Клинический случай 8

Пациент Л., 28 лет, в апреле 2023 г. экстренно доставлен бригадой скорой медицинской помощи в реанимационное отделение МОНКИ из стационара по месту жительства.

Согласно медицинской документации (сбор анамнеза у пациента был затруднен из-за тяжести состояния), пациент в конце марта 2023 г. дома внезапно почувствовал онемение во всех конечностях. Постепенно в течение 2 дней появилась шаткость при ходьбе, нарушилась речь. Был доставлен в стационар по месту жительства в тяжелом состоянии с жалобами на нарушение координации движений, снижение зрения, общую выраженную слабость. В стационаре проведены пульс-терапия метилпреднизолоном № 5, курс плазмафереза № 5, введен человеческий иммуноглобулин № 2. Положительной динамики на фоне назначенного лечения не наблюдалось, состояние пациента постепенно ухудшалось, вследствие чего он был переведен в МОНКИ.

На момент поступления общее состояние пациента тяжелое (2 балла по шкале оценки органной недостаточности (SOFA), 8 баллов по шкале оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния (APACHE II)), температура тела 36,1 °С, артериальное давление 107/74 мм рт. ст., мочеиспускание по катетеру.

В неврологическом статусе: уровень сознания — сопор (9 баллов по шкале комы Глазго), продуктивному контакту недоступен из-за тотальной афазии. Пациент лежит с открытыми глазами, в ответ на обращенную

речь переводит взор, но не фиксирует; спонтанно издает мычащие нечленораздельные звуки. На предложение попить — пьет, не поперхивается. Спастический тетрапарез: равномерное и симметричное повышение тонуса в конечностях по спастическому типу, оживление с расширением рефлексогенных зон сухожильных рефлексов с верхних и нижних конечностей, патологические рефлексы Бабинского с 2 сторон. Менингеальный синдром: ригидность затылочных мышц, двусторонний положительный симптом Кернига. Чувствительные и координаторные функции оценить достоверно невозможно ввиду нарушенного уровня сознания пациента.

Лабораторные анализы: общий анализ крови — нормохромная анемия (гемоглобин 118 г/л), лейкоцитоз ($28,89 \times 10^9$ Ед/л) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; биохимический анализ крови — повышение концентрации С-реактивного белка до 8,9 мг/л; общий анализ мочи — выделен микроорганизм *Candida albicans*.

Проведена люмбальная пункция с последующим анализом ликвора — отмечено повышение концентраций белка до 0,81 г/л и глюкозы до 5 ммоль/л.

В отделении проведена МРТ головного и спинного мозга с контрастным усилением, по результатам которой в белом веществе головного мозга супра- и инфратенториально, асимметрично с обеих сторон визуализируются множественные очаги с нечеткими неровными контурами, сливающиеся в обширные зоны патологического сигнала, окруженные перифокальным отеком; аналогичные очаги визуализируются в левой ножке мозга, задних отделах

среднего мозга, левой средней ножке мозжечка, нижней правой ножке мозжечка, продолговатом мозге (не менее 3 мелких очагов), также визуализируются 2 очага на границе продолговатого и спинного мозга. После внутривенного контрастного усиления определяется интенсивное негетомогенное накопление контрастного препарата отдельными очагами и отдельными участками в структуре зон патологического сигнала (рис. 22, 23). На уровне большого затылочного отверстия, на границе продолговатого и спинного мозга, визуализируются 2 очага повышенного сигнала на T2-ВИ: более крупный, размером до 12×6 мм, накапливающий контрастный препарат, и более мелкий, размером до 10×2 мм (рис. 24, 25).

На основании анамнеза заболевания, клинической картины и с учетом соответствующих ярких изменений по данным МРТ головного и спинного мозга установлен диагноз: «Острый рассеянный энцефаломиелит. Спастический тетрапарез с выраженным нарушением функции движения».

Пациенту были назначены гормональная терапия (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно № 7) и иммунотерапия (нормальный иммуноглобулин человека внутривенно в суммарной дозе 140 г). Однако его общее состояние оставалось тяжелым, положительной динамики не наблюдалось. По этому поводу предложена альтернативная терапия в виде перорального приема преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела (сначала через назогастральный зонд, далее per os) в течение 2 мес с последующей коррекцией дозы.

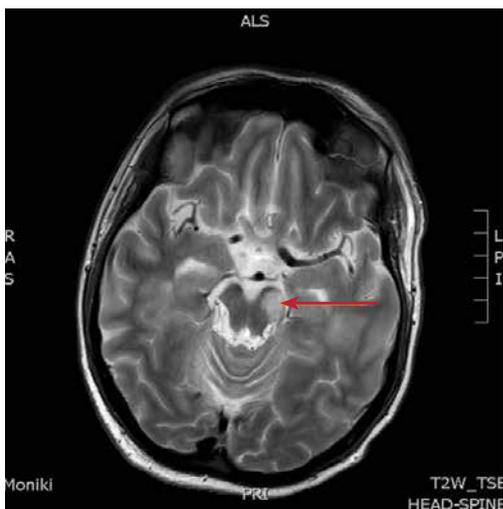


Рис. 22. T2-режим магнитно-резонансной томографии головного мозга. Крупный очаг в левой ножке мозга (указан стрелкой)

Fig. 22. T2-weighted magnetic resonance image of the brain. A large lesion is located in the left cerebral peduncle (arrow)

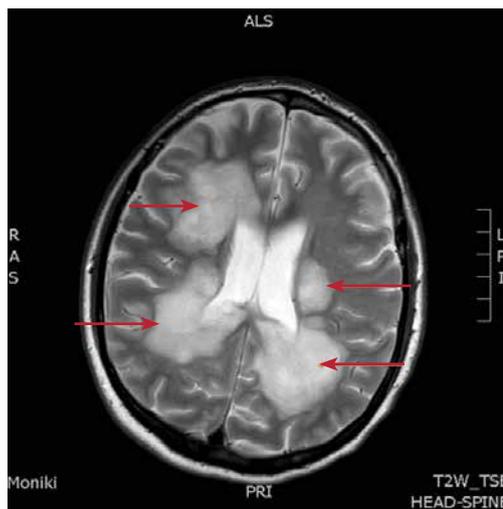


Рис. 23. T2-режим магнитно-резонансной томографии головного мозга. Перивентрикулярно расположенные обширные зоны патологического сигнала, окруженные перифокальным отеком (указаны стрелками)

Fig. 23. T2-weighted magnetic resonance image of the brain. Extensive areas of pathological signal are located periventricularly, surrounded by perifocal edema (arrows)



Рис. 24. T1-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Крупный очаг в дорсальных отделах спинного мозга, накапливающий контрастный препарат (указан стрелкой)

Fig. 24. T1-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. A large lesion accumulation contrast agent is visualized in the dorsal parts of the spine (arrow)



Рис. 25. T2-режим магнитно-резонансной томографии, сагиттальный срез шейного отдела спинного мозга. Более крупный очаг в дорсальных отделах, более мелкий — в вентральных отделах спинного мозга (указаны стрелками)

Fig. 25. T2-weighted magnetic resonance image of the cervical spine, sagittal view. A larger lesion is located in the dorsal parts, while a smaller one is located in the ventral parts of the spine (arrows)

Данный клинический случай значительно отличается от предыдущих. Помимо выраженных двигательных нарушений, у пациента в первую очередь нарушены высшие корковые функции (снижение уровня сознания, тотальная афазия). Это можно объяснить как локализацией крупных очагов в юкста- и субкортикальных областях головного мозга с развивающимся впоследствии масс-эффектом, так и наличием очагов в стволе мозга и на границе продолговатого мозга и шейного отдела спинного мозга, проявляющимся поражением центров, регулирующих основные жизненно важные функции организма, а также поражением восходящих активирующих волокон ретикулярной формации. Наличие менингеального синдрома встречается в 26–31 % случаев острого рассеянного энцефаломиелита и связано с инфильтрацией мозговых оболочек лимфоцитами [1, 8].

Несмотря на многообразие этиопатогенетических и индивидуальных факторов, локализации и протяженности патологических процессов, клиническая картина миелитов сводится к 3 основным проявлениям: двигательные, чувствительные и вегетативные расстройства. Другие, более конкретные симптомы, которые встречаются у пациентов, могут значительно различаться в зависимости от основной причины миелита, что и создает гораздо большую сложность для диагностики и выбора тактики лечения. Помимо возможностей современных методов нейровизуализации, определение локализации повреждения полностью зависит от знаний топической диагностики и профессионализма врача-невролога. Кроме того, данная статья подчеркивает важность дальнейших исследований и разработки индивидуализированных методов лечения для улучшения результатов терапии и прогноза для пациентов с данной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеева В.Е., Котов А.С. Клинический полиморфизм острого рассеянного энцефаломиелита: диагностика, лечение, отдаленный прогноз. Лекция с описанием клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2023;18(1):10–21. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-10-21
Avdeeva V.E., Kotov A.S. Clinical polymorphism of acute multiple encephalomyelitis: diagnosis, treatment, long-term prognosis. A lecture with case reports. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(1):10–21. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-1-10-21
2. Бакулин И.С., Васильев А.В., Брюхов В.В. и др. Дифференциальная диагностика миелитов при демиелинизирующих заболеваниях. Нервные болезни 2015;(4):9–17. Bakulin I.S., Vasilyev A.V., Bryukhov V.V. et al. Differential diagnosis of myelitis in patients with demyelinating diseases. Nervnye bolezni = Nervous System Diseases 2015;(4):9–17. (In Russ.).
3. Beh S.C., Greenberg B.M., Frohman T., Frohman E.M. Transverse myelitis. Neurol Clin 2013;31(1):79–138. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.09.008

4. Bhat A., Naguwa S., Cheema G., Gershwin M.E. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A395–9. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.12.007
5. Bourre B., Zephir H., Ongagna J.C. et al. Long-term follow-up of acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol* 2012;69:357–62.
6. Cree B.A.C. Acute inflammatory myelopathies. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 122. Elsevier, 2014. Pp. 613–667. DOI: 10.1016/B978-0-444-52001-2.00027-3
7. De Seze J., Lanctin C., Lebrun C. et al. Idiopathic acute transverse myelitis: application of the recent diagnostic criteria. *Neurology* 2005;65(12):1950–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000188896.48308.26
8. Filippi M., Rocca M.A. Acute disseminated encephalomyelitis. *White Matter Dis* 2020:109–25. DOI: 10.1007/978-3-030-38621-4_5
9. Jeffery D.R., Mandler R.N., Davis L.E. Transverse myelitis: retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993;50:532–53.
10. Lim P.A.C. Transverse myelitis. *Essentials of Physical Medicine and Rehabilitation* 2020:952–9. DOI: 10.1016/B978-0-323-54947-9.00162-0
11. Scotti G., Gerevini S. Diagnosis and differential diagnosis of acute transverse myelopathy. The role of neuroradiological investigations and review of the literature. *Neurol Sci* 2001;22(Suppl 2):S69–73. DOI: 10.1007/s100720100038
12. Shahbaz N.N., Amanat S., Soomro S. et al. Idiopathic transverse myelitis: an experience in a tertiary care setup. *J Dow University Health Sciences Karachi* 2012;6:12–6.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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.

Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54*: клиническая и электроэнцефалографическая характеристика на примере 3 случаев

М.Ю. Бобылова^{1,2}, М.О. Абрамов¹, К.Ю. Мухин^{1,2}

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

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией гена *TSEN54*, – тяжелое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется сочетанием эпилептической энцефалопатии, двигательных нарушений в виде спастичности и гиперкинезов, дисфагии и центрального нарушения дыхания. При рождении могут выявляться множественные контрактуры суставов, гипотония, центральное нарушение дыхания. Эпилепсия встречается в 82 % случаев. Приступы могут дебютировать после рождения, средний возраст дебюта – 2,5 года. Отмечаются различные типы приступов (фебрильные приступы, билатеральные тонико-клонические, атипичные абсансы, миоклонические, тонические, фокальные и атонические приступы); приступы, как правило, резистентны к противосудорожным препаратам. Магнитно-резонансная томография выявляет гипоплазию моста и мозжечка, что позволяет отличить это заболевание от детского церебрального паралича. В мировой литературе существует немного описаний клинической картины и электроэнцефалограммы пациентов с данным заболеванием. В связи с этим наше описание 3 случаев эпилепсии и данных электроэнцефалографии при понтоцеребеллярной гипоплазии, вызванной мутацией в гене *TSEN54* (все пациенты женского пола), представляется интересным для детских неврологов и эпилептологов.

Ключевые слова: понтоцеребеллярная гипоплазия, мутация *TSEN54*, эпилепсия, гиперкинезы, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, эпилептически-дискинетическая энцефалопатия, энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Абрамов М.О., Мухин К.Ю. Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54*: клиническая и электроэнцефалографическая характеристика на примере 3 случаев. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):49–63.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-49-63>

Pontocerebellar hypoplasia caused by the *TSEN54* mutation: clinical and electroencephalographic characteristics based on 3 cases

M.Yu. Bobylova^{1,2}, M.O. Abramov¹, K.Yu. Mukhin^{1,2}

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

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Pontocerebellar hypoplasia caused by the *TSEN54* mutation is a severe hereditary disease with an autosomal recessive mode of inheritance, which is characterized by a combination of epileptic encephalopathy, motor disorders in the form of spasticity and hyperkineses, dysphagia and central respiratory failure. At birth there may be multiple joint contractures, muscle hypotonia, and central respiratory failure. Epilepsy occurs in 82 % of cases. Seizures may begin after birth,

with an average age of onset of 2.5 years. Various types of seizures are noted (febrile seizures, bilateral tonic-clonic, atypical absence, myoclonic, tonic, focal and atonic seizures), usually resistant to antiepileptic drugs. Magnetic resonance imaging reveals hypoplasia of the pons and cerebellum, which makes it possible to distinguish this disease from cerebral palsy. In the literature there are few descriptions of the clinical picture and electroencephalogram of patients. In this regard, our description of 3 cases of epilepsy and electroencephalographic data in patients with *TSEN54* mutation (all female) is of interest to child neurologists and epileptologists.

Keywords: pontocerebellar hypoplasia, *TSEN54* mutation, epilepsy, hyperkinesia, video electroencephalographic monitoring, epileptic-dyskinetic encephalopathy, developmental and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep

For citation: Bobylova M.Yu., Abramov M.O., Mukhin K.Yu. Pontocerebellar hypoplasia caused by the *TSEN54* mutation: clinical and electroencephalographic characteristics based on 3 cases. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2024;19(2):49–63. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-49-63>

Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54* (ПЦГ-*TSEN54*), — тяжелое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое характеризуется сочетанием эпилептической энцефалопатии, двигательных нарушений, дисфагии и центрального нарушения дыхания.

У всех детей с рождения нарушено психомоторное развитие, произвольные двигательные навыки не формируются. Отмечаются корковая слепота и повышенный риск рабдомиолиза во время тяжелых инфекций вследствие хореоатетоза. Эпилепсия присутствует примерно у 80 % больных. У новорожденных возможны множественные контрактуры суставов (артрогрипоз), отмечаются гипотония мышц, неонатальные судороги, нарушение центрального дыхания [16].

Заболевание включает 3 фенотипа, которые имеют общие клинические и нейрорадиологические проявления, но различаются по степени тяжести и продолжительности жизни (при самой тяжелой форме продолжительность жизни не превышает 10 лет). До открытия мутации *TSEN54* эти варианты считались разными заболеваниями [17].

Понтоцеребеллярная гипоплазия, обусловленная мутацией *TSEN54*, — аутосомно-рецессивное заболевание. Риск повторного рождения больного ребенка в семье, где оба родителя являются носителями мутантного гена, составляет 25 %. Если же мутация возникла *de novo*, риск <1 %. Мутация приводит к нарушению трансляции тРНК. Ген начинает экспрессироваться внутриутробно, поэтому развивающийся головной мозг закладывается с аномалиями, а в постнатальном периоде приобретает склонность к гиперсинхронизации нейронов, что приводит к повторным эпилептическим приступам.

Распространенность ПЦГ-*TSEN54* неизвестна. Обзор публикаций насчитывает несколько сотен случаев во всем мире. База данных Clinvar содержит 9 патогенных вариантов [6]. Частота носительства самого распространенно-

го патогенного варианта *TSEN54* с.919G>T (p.Ala307Ser) составила 0,004 (у 451 голландца и 279 немцев) [5].

Клиническая картина. ПЦГ-*TSEN54* известна по описанию 33 больных, доживших до 11 лет, гомозиготных по распространенному миссенс-варианту p.Ala307Ser и рожденных от некровнородственных родителей [13]. У них отмечались:

- выраженная задержка развития — картина, подобная детскому церебральному параличу, — 100 % случаев;
- хореоатетоз — 88 %;
- эпилепсия — 82 %;
- пирамидная недостаточность — 62 %;
- только спастическое повышение мышечного тонуса без гиперкинезов — 12 %;
- дистонические атаки (хорея, хореоатетоз) — 33 %;
- нарушение центрального зрения (без атрофии зрительных нервов) — 73 %;
- генерализованные вздрагивания — 100 %;
- дисфагия — 100 %; нарушение координации сосания и глотания;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — 73 %;
- диссомния — 96 %;
- эпизоды апноэ — 67 %;
- рецидивирующие инфекции — 52 %;
- субклиническая миопатия: повышение уровня креатинкиназы, вероятность развития рабдомиолиза — 56 %.

Эпилептические приступы встречаются в 82 % случаев. Средний возраст дебюта — 2 года 5 мес. Описано множество различных типов приступов (фебрильные приступы, билатеральные тонико-клонические, атипичные абсансы, миоклонические, тонические, фокальные и атонические приступы) [13, 15]. Приступы обычно резистентны к антиэпилептическим препаратам, течение эпилепсии при ПЦГ-*TSEN54* нередко осложняется эпилептическим статусом.

Электроэнцефалография (ЭЭГ). В неонатальном периоде показатели ЭЭГ в норме; изменения могут регистрироваться только во время приступов. С возрастом формируются диффузное замедление и мультирегиональная эпилептиформная активность.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ). Выявляются гипоплазия и атрофия мозжечка, вентральная атрофия моста (в большинстве случаев), задержка созревания неокортекса, гипоплазия или атрофия полосатого тела, прогрессирующая с возрастом атрофия коры больших полушарий. Полушария мозжечка поражаются сильнее, чем червь мозжечка. Пара- и ретроцеребральное накопление спинномозговой жидкости. Задержка миелинизации (без признаков демиелинизации), глиоз, крайне редко – кисты полушарий мозжечка. Миссенс-вариантс.919G>T характеризуется «стрекозоподобным» паттерном мозжечка на коронарных срезах, поскольку полушария мозжечка сильно уменьшены в размерах, при относительной сохранности червя [11]. Отличие от лейкодиетрофии: нет прогрессирующего течения.

Морфологические изменения включают дегенерацию коры мозжечка и зубчатого ядра, дегенерацию клеток Пуркинье, относительную сохранность клочка и червя, обнажение дорсальной части коры полушарий мозжечка. На уровне моста мозга отмечаются гибель нейронов вентрального моста, относительная сохранность покрывки. Кора головного мозга и полосатое тело: вариабельная дегенерация нейронов. Продолговатый мозг: дегенерация нейронов, гипоплазия и сегментарная дегенерация нижних ядер оливы и дугообразных ядер. Миелин: распространенный глиоз [4].

Течение. Заболевание дебютирует с рождения нарушением самостоятельного дыхания (вероятно, в результате гипоплазии ствола) и неонатальными судорогами. После рождения, как правило, необходима кислородная поддержка, в том числе искусственная вентиляция легких. В связи с патологическим течением перинатального периода часто устанавливается диагноз «последствие гипоксически-ишемического поражения», а в дальнейшем – «гиперкинетическая форма детского церебрального паралича». Такие пациенты часто остаются недиагностированными. У 50 % детей отмечаются врожденная микроцефалия и артрогрипоз, в этих случаях вероятность своевременной генетической диагностики повышается.

Продолжительность жизни составляет около 20 лет. Улучшают выживаемость уход и установка гастростомы. Основная причина смерти – SUDEP (внезапная, неожиданная смерть пациента, страдающего эпилепсией, на фоне внешнего благополучия) [8] и гипертермический криз.

Диагноз и дифференциальный диагноз. Заподозрить заболевание позволяет сочетание эпилептической энцефалопатии с гиперкинезами, однако верифициро-

вать диагноз можно только методом секвенирования последнего поколения. Сложность диагностики заключается в сходстве клинической картины ПЦГ-*TSEN54* с другими моногенными эпилепсиями с ранним дебютом [9].

Дифференциальный диагноз включает другие моногенные заболевания, сопровождающиеся аномалиями головного мозга, с эпилепсией и гиперкинезами (*CASK*, *SLC25A46*, *PMM2*, лиссэнцефалия 2 *RELN*, *ATPIA3*, *GNAO1*, *KCNQ2*, *SCN8A*, *SLC13A5*, *STXBP1*, *SCN2A*, *PCDH12*, *WWOX*, *CDKL5* и *SMCIA*, *CACNAIE*, *FHF1* и др.) [11].

Другие заболевания, которые следует учитывать при дифференциальном диагнозе:

- лиссэнцефалия без известных генетических дефектов, проявляющаяся двойной корой, микроцефалией и гипоплазией мозжечка и моста [7];
- мостомозжечковая гипоплазия у глубоко недоношенных детей (гестационный возраст <28 нед); следует учитывать приобретенную фенокопию [10, 18];
- острые симптоматические неонатальные судороги в результате острого повреждения центральной нервной системы, особенно гипоксически-ишемической энцефалопатии, внутрижелудочкового кровоизлияния, перинатального ишемического инсульта или, реже, инфекций или транзиторных метаболических нарушений. Как правило, они купируются в течение нескольких дней, но в более позднем возрасте трансформируются в структурные формы эпилепсии и синдром инфантильных эпилептических спазмов [18].

Терапия. Специфического лечения не разработано. Симптоматическое лечение (табл. 1) применяют для контроля эпилепсии, дыхательных нарушений, гиперкинезов, дисфагии; проводится борьба с контрактурами, профилактика рабдомиолиза [16].

В мировой литературе представлено мало описаний клинической картины этого заболевания. Так, D. Samanta и соавт. в 2016 г. описали случай фармакорезистентного течения эпилепсии у девочки с ПЦГ-*TSEN54*. Девочка от 1-й беременности (возраст матери – 20 лет), 1-х самопроизвольных родов на 34-й неделе гестации. После рождения находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии из-за дисфагии и диспноэ. Кормление проводили через назогастральный зонд. В связи с эпизодами апноэ с десатурацией в возрасте 2 нед выполнена ЭЭГ, которая не показала паттернов приступов. МРТ головного мозга выявила выраженную гипоплазию с атрофией мозжечка и ствола мозга, расширение субарахноидальных пространств. В возрасте 4 мес в неврологическом статусе: микроцефалия, отсутствие слежения, гипертонус мышц верхних и нижних конечностей, гиперрефлексия, двусторонние клонусы стоп. В ходе видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) зарегистри-

Таблица 1. Ведение пациентов с понтоцереbellарной гипоплазией, обусловленной мутацией гена TSEN54
Table 1. Management of patients with pontocerebellar hypoplasia caused by TSEN54 gene mutations

Специальность Speciality	Оценка Assessment	Комментарий Comment
Педиатр Pediatrician	Контроль массы тела и роста Monitoring of body weight and height	См. раздел «Желудочно-кишечный тракт» See section “Gastrointestinal tract”
Гастроэнтеролог Gastroenterologist	Функция желудочно-кишечного тракта/оценка питания и глотания (оценка дисфагии) Monitoring of gastrointestinal tract functioning; assessment of nutrition and swallowing (dysphagia assessment)	Безопасность перорального кормления по сравнению с гастростомой. Изменение консистенции пищи для снижения риска аспирации или рекомендовать назогастральный зонд либо гастростому Safety of oral feeding compared to gastrostomy. Change food density to reduce the risk of aspiration or recommend a nasogastric tube or gastrostomy
Пульмонолог Pulmonologist	Функция дыхательных путей и легких, способность откашливать секрет Function of the respiratory tract and lungs; the ability to clean mucus out of the lungs	Контроль легочных осложнений, лечение респираторных инфекций Monitoring of pulmonary complications; treatment of respiratory infections
Невролог Neurologist	Неврологический статус. Обследование и лечение эпилепсии, согласно стандартам, проводится в специализированном эпилептологическом центре Neurological status. Diagnosis and treatment of epilepsy should be performed according to the standards in a specialized epileptology center	Тяжелый генерализованный (неэпилептический) миклонус, хорей, спастичность, судороги, нарушение центрального зрения. Возбудимость (часто связана с дистоническими атаками) Severe generalized (non-epileptic) myoclonus, chorea, spasticity, seizures, central vision impairment. Excitability (often associated with dystonic attacks)
Ортопед, врач лечебной физкультуры, невролог Orthopedist, physiotherapy doctor, neurologist	Опорно-двигательный аппарат: – контрактуры, косолапость и кифосколиоз; – необходимость в устройствах позиционирования Musculoskeletal system: – contractures, clubfoot and kyphoscoliosis; – need for positioning devices	Альтернативное гипсование/шинирование и растяжение. Лечение контрактур, косолапости и сколиоза с помощью корсета и/или хирургического вмешательства. Пассивные занятия на крупную и мелкую моторику (лечебная физкультура и средства индивидуальной реабилитации) Alternative plastering/splinting and stretching. Treatment of contractures, clubfoot and scoliosis with a corset and/or surgery. Passive exercise to improve gross and fine motor skills (therapeutic exercise and personal rehabilitation equipment)
Логопед, дефектолог, система ранней помощи Speech therapist, speech pathologist, early care system	Оценка речи/языка Speech/language assessment	–
Специалист паллиативной помощи Palliative care specialist	Паллиативная помощь Palliative care	Когда семья и медицинское сопровождение сочтут это целесообразным When the family and healthcare professionals deem it appropriate
Генетик Geneticist	Генетическая консультация Genetic counseling	Информировать семью о природе, последствиях заболевания для облегчения принятия медицинских и личных решений Inform the family about the nature and consequences of the disease to facilitate medical and personal decision-making
Поддержка/ресурсы семьи Family support/resources	Использование сообществ или онлайн-ресурсов Using communities or online resources	Социальная служба для поддержки родителей Social service to support parents

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL CASES

ровано несколько эпизодов эпилептических спазмов, которые не купировались леветирацетамом, топираматом и вигабатрином. Кетогенная диета обеспечила непродолжительное сокращение частоты приступов, несмотря на постоянный уровень кетонов в моче 40–80 мг/дл. В меж-

приступном периоде фоновая активность диффузно замедлена, регистрировалась мультирегиональная пик-волновая активность. Родители пациентки отказались от гормональной терапии. Анализ крови (электролиты, функция почек и печени, уровень глюкозы),

анализ мочи, уровни лактата и пирувата сыворотки, аммиака плазмы, органических кислот мочи, органических кислот сыворотки и мочи: норма. Исследование спинномозговой жидкости на цитоз, биохимию, лактат, пируват, аминокислоты и нейротрансмиттеры: норма. Хромосомный микроматричный анализ: без нарушений. Секвенирование экзома выявило мутацию *TSEN54* с.919G>T, которая приводит к аминокислотной замене р.Аla307Ser. Также был обнаружен новый вариант последовательности, обозначенный с.17_40del, прогнозирующий внутрирамочную делецию 8 аминокислот. Наблюдение в течение 2 лет выявило некупируемые эпилептические спазмы, прогрессирующую микроцефалию и развитие выраженного хореоатетоза. У ребенка не сформировались двигательные навыки (не могла держать голову, улыбаться, следить за предметом). Отмечались частые нарушения дыхания по типу апноэ с необходимостью повторной госпитализации. Семейный анамнез не отягощен [12].

Собственные данные. Изменения показателей ЭЭГ при ПЦГ-*TSEN54* описаны лишь у отдельных пациентов [11]. В связи с этим наше описание 3 случаев эпилепсии и данных ЭЭГ при ПЦГ-*TSEN54* (все пациенты женского пола) представляется интересным для детских неврологов и эпилептологов.

Все пациентки наблюдаются в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. Основные жалобы при обращении: эпилептические приступы и выраженные дистонические атаки, причем родители пациенток сами делали акцент на том, что они не понимают, какие из патологических движений являются эпилептическими приступами, а какие – нет. Именно поэтому пациентки наблюдаются с обязательным проведением ВЭМ длительностью не менее 4 ч для фиксации событий. Клиническая картина 2 пациенток с типичной мутацией крайне схожа (табл. 2).

В обоих случаях беременность и роды прошли без особенностей. Но после рождения у 1-й девочки развились неонатальные судороги, у 2-й – дистонические атаки и у обеих – дыхательная недостаточность, которая потребовала пребывания в стационаре. Развитие в обоих случаях значительно нарушено, произвольные навыки не сформированы. Неврологический статус сходен: микроцефалия, косоглазие, псевдобульбарный синдром, гипертонус мышц, спастический тетрапарез, гиперрефлексия, гиперкинезы. Гиперкинезы по типу хореоатетоза и дистонические атаки (болезненные, нарушающие сон и приводящие к срыгиваниям) появились в возрасте около 1 года. У 2-й пациентки с 6 лет стали отмечаться эпизоды лихорадки в течение 1 сут,

Таблица 2. Клиническая картина понтоцереbellарной гипоплазии, обусловленной мутацией гена *TSEN54*, у 2 наблюдаемых нами пациенток
 Table 2. Clinical manifestations of pontocerebellar hypoplasia caused by *TSEN54* gene mutations in two patients

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Диагноз Diagnosis	Детский церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма. Генетическая фокальная эпилепсия с полиморфными приступами. Понтоцереbellарная гипоплазия (<i>TSEN54</i>). Спастический тетрапарез. Экстрапирамидный синдром. Псевдобульбарный синдром Cerebral palsy, spastic hyperkinetic type. Genetic focal epilepsy with polymorphic seizures. Pontocerebellar hypoplasia (<i>TSEN54</i>). Spastic tetraparesis. Extrapyramidal syndrome. Pseudobulbar syndrome	Детский церебральный паралич, спастико-гиперкинетическая форма. Генетическая фокальная эпилепсия с полиморфными приступами. Понтоцереbellарная гипоплазия (<i>TSEN54</i>). Спастический тетрапарез. Экстрапирамидный синдром. Псевдобульбарный синдром Cerebral palsy, spastic hyperkinetic type. Genetic focal epilepsy with polymorphic seizures. Pontocerebellar hypoplasia (<i>TSEN54</i>). Spastic tetraparesis. Extrapyramidal syndrome. Pseudobulbar syndrome
Анамнез Disease history	1-я беременность, 1-е роды в срок, самопроизвольные. Оценка по шкале Апгар – 9/9 баллов. Масса тела при рождении – 3450 г, рост – 53 см. На 2-е сутки жизни отмечены судорожный синдром, дыхательная недостаточность First pregnancy; first term spontaneous delivery. Apgar score: 9/9. Birth weight: 3450 g; length: 53 cm. Convulsive syndrome and respiratory failure were registered on the second day of life	1-я беременность, 1-е роды в срок. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Масса тела при рождении – 3530 г, рост – 57 см. На 3-и сутки переведена в отделение патологии с дистоническими атаками. Баклосан вызвал сонливость, вялость. Выписана в возрасте 1 мес. Далее получала реабилитацию каждые 3 мес (церебролизин, кортексин, массаж, лечебная физкультура, физиолечение) + аппаратное лечение зрения – до 3 лет First pregnancy; first term delivery. Apgar score: 7/8. Birth weight: 3530 g; length: 57 cm. Developed dystonic attacks and was transferred to the pathology department 3 days after birth. Baclofen caused drowsiness, lethargy. Discharged at the age of 1 month. Then the baby had rehabilitation courses every 3 months (cerebrolysin, cortexin, massage, therapeutic exercise, physiotherapy) + hardware vision treatment up to the age of 3 years

Продолжение табл. 2
Continuation of table 2

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Развитие, навыки Development, skills	Самостоятельно не передвигается, голову удерживает непродолжительно, хват не сформирован, не говорит, обращенную речь не понимает, сформировано слежение, эмоциональные реакции The girl can't move independently, can't hold her head for a long time, can't grip, doesn't speak or understand the speech; can track and object and has emotional reactions	До 1 года не улыбалась, не следила, не прислушивалась. Слежение сформировалось после 1,5 года. До 2 лет отмечался выраженный гипертонус, руки сжаты в кулак. Постепенно на фоне реабилитации тонус снижались, после 2,5 года стала поворачиваться на бок. После 3 лет гипертонус и тремор языка уменьшились, появились движения языка при еде. Не жует. С 3 лет появились движения руками (тянет руки в рот и соединяет на уровне груди). Начала рассматривать игрушки и следить. Голову удерживает непродолжительно. Хват одной рукой, кулаковый. Речевая активность – вокализации: гуление, эмоциональные реакции + мимика (смех/недовольство/обида) Until the age of 1 year, the girl did not smile, did not track objects, did not listen. She started to track objects after the age of 1.5 years. Before the age of 2 years, she had a pronounced hypertonus and had her hands clenched into a fist. Hypertonus was gradually relieved during rehabilitation; at the age of 2.5 years, the girl began to turn on the side. After 3 years, hypertonus and tongue tremor subsided; tongue movements appeared when eating. The girl doesn't chew. At the age of 3 years, she started to move her hands (pulls hands into her mouth and connects them at chest level). She started to look at toys and track objects. Can hold her head for a short period of time. One-handed fist grip. Speech activity – vocalizations: cooing, emotional reactions + facial expressions (laughter/discontent/resentment)
Неврологический статус Neurological status	Микроцефалия, косоглазие, псевдобульбарный синдром, спастичность, гиперрефлексия, дистония, хореоатетоз, клонусы Microcephaly, strabismus, pseudobulbar syndrome, spasticity, hyperreflexia, dystonia, choreoathetosis, clonus	Микроцефалия, косоглазие, псевдобульбарный синдром, спастичность, контрактуры, кифосколиоз, подвывих левого тазобедренного сустава, дистония, тремор, хореоатетоз Microcephaly, strabismus, pseudobulbar syndrome, spasticity, contractures, kyphoscoliosis, left hip subluxation, dystonia, tremor, choreoathetosis
Течение эпилепсии (подробнее см. табл. 3) Course of epilepsy (for more information, see Table 3)	Неонатальные приступы, получала вальпроевую кислоту в каплях до 3 мес. С 4 мес инфантильные спазмы, серийные, далее – фокальные моторные приступы, по настоящее время (со «светлыми промежутками» отсутствия приступов на фоне приема антиэпилептических препаратов) Neonatal seizures; the girl received valproic acid in drops up to the age of 3 months. At the age of 4 months, she developed serial infantile spasms followed by focal motor seizures that are still present (with remission periods of no seizures when she receives antiepileptic drugs)	Дебют в 3 года, фокальные моторные (версивные, позднее билатеральные тонико-клонические приступы, гемиклонические). Приступы от 3 раз в месяц (в возрасте 3–4 года) до кластерного течения 10–15 приступов в день с интервалом 14 дней. Вальпроевая кислота – без эффекта. На электроэнцефалограмме в динамике долгое время эпилептиформной активности не отмечалось Disease onset at the age of 3 years: focal motor seizures (versive, later bilateral tonic-clonic seizures, hemiclonic). Seizure frequency ranges from 3 times a month (at the age of 3–4 years) to a cluster course of 10–15 seizures per day with an interval of 14 days. Valproic acid produced no effect. There had been no epileptiform activity in the electroencephalogram for a long period of time
Гиперкинезы Hyperkinesia	С 8 мес. После 2 лет – длительные тяжелые дистонические атаки (до 10 раз в месяц, длительностью более суток). Получала клоназепам, для купирования – диазепам (до 5 раз в месяц) Since the age of 8 months. After the age of 2 years, the girl developed prolonged severe dystonic attacks (up to 10 times a month, lasting more than a day). She received clonazepam; for seizure relief, diazepam (up to 5 times a month)	С 1 года – хореоатетоз, миоклонии каждую ночь. После перенесенной коронавирусной инфекции летом 2021 г. отмечаются повторные пароксизмальные неэпилептические эпизоды (подъем температуры, слюнотечение, озноб, дистальный цианоз) длительностью несколько часов. Не реагирует на литическую смесь, жаропонижающие The girl has choreoathetosis, myoclonia every night since the age of 1 year. After COVID-19 in summer 2021, she had repeated paroxysmal non-epileptic episodes (fever, salivation, chills, distal cyanosis) lasting for several hours. The girl does not respond to the lytic mixture, antipyretic drugs
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	Корково-подкорковая атрофия, вентрикуломегалия, гипоплазия червя мозжечка Cortical-subcortical atrophy, ventriculomegaly, cerebellar vermis hypoplasia	Гипоплазия мозжечка, моста, среднего и продолговатого мозга (рис. 1–4) Hypoplasia of the cerebellum, pons, midbrain, and medulla oblongata (Fig. 1–4)

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Реабилитация Rehabilitation	Методики Войта, Бобат, логопед, дефектолог, лечебная физкультура по методу Сандакова Methods of Voit, Bobat, speech therapist, defectologist, Sandakov therapeutic exercise	Массаж, лечебная физкультура по Сандакову, иглорефлексотерапия, биоакустическая коррекция, логомассаж Massage, Sandakov therapeutic exercise, acupuncture, bioacoustic correction, logomassage
Другая терапия Other therapy	Акатинола мемантин: улучшение мышечного тонуса, снижение гиперкинезов. Баклосан – уменьшение гипертонуса. Наком – без эффекта. Нейротрофическая терапия (левокарнитин, коэнзим, рибофлавин) – улучшение трофики мышц Akatinol memantine – improvement of muscle tone, reduce hyperkinesis. Baclosan – reduction of hypertonus. Nakom gave no effect. Neurotrophic therapy (levocarnitine, coenzyme, riboflavin) improved muscle trophism	Акатинола мемантин – активизация развития. Баклосан – сильное расслабление. Наком – нарастание гиперкинезов. Нейротрофическая терапия (левокарнитин, коэнзим, рибофлавин) – возбуждение Akatinol memantine – improving of the development. Baclosan – strong relaxation. Nakom – increase of hyperkinesis. Neurotrophic therapy (levocarnitine, coenzyme, riboflavin) – excitation

Таблица 3. Эпилептические приступы, медикаментозный анамнез, эффект антиэпилептических препаратов
Table 3. Epileptic seizures, drugs used, and effect of antiepileptic drugs

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Неонатальные приступы Neonatal seizures	Отмечены, получала вальпроевую кислоту в каплях до 3 мес The patient had neonatal seizures; she received valproic acid in drops up to the age of 3 months	Неонатальных приступов не было No neonatal seizures were registered
Дебют эпилепсии Epilepsy onset	С 4 мес инфантильные спазмы, серийные, 4 серии в сутки, длительностью до 1 ч. С 8 мес принимала вальпроевую кислоту в микрогранулах, приступы кластерного течения (несколько серий раз в несколько дней – несколько серий в день; 2–3 мес перерыв) At the age of 4 months, the girl developed serial infantile spasms; 4 episodes per day lasting up to 1 hour. At the age of 8 months, she started to receive valproic acid in microgranules; she had cluster seizures (from several series every few days to several series per day with a 2–3 months break)	Дебют в 3 года: отведение головы альтернирующей локализации, спазм гортани, хрипы. Назначена вальпроевая кислота в микрогранулах – без эффекта. Присоединились билатеральные тонико-клонические приступы с интервалом в несколько месяцев и мигрирующие клонические приступы. С 6 лет во сне – гемиклонии (лицо – рука – нога); чаще справа. Приступы от 3 раз в месяц (в возрасте 3–4 года) до кластерного течения 10–15 приступов в день с интервалом 14 дней (6 лет). На ЭЭГ в динамике до 4 лет эпилептиформной активности не зарегистрировано. В возрасте 3 лет (лечение вальпроатом) на ЭЭГ регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность в правой центральной, левой теменно-затылочной, височно-лобной области. Индекс около 5%. Зарегистрирован билатеральный тонико-клонический приступ Disease onset age of 3 years: head abduction of alternating localization, laryngeal spasm, wheezing. The girl started to receive valproic acid in microgranules, but it produced no effect. She developed bilateral tonic-clonic seizures with an interval of several months and migrating clonic seizures. At the age of 6, the girl developed hemiclonia (face – arm – leg) during sleep, primarily on the right. The seizure frequency increased from 3 times a month (at the age of 3–4 years) to cluster course of 10–15 seizures per day with an interval of 14 days (at the age of 6 years). EEG revealed no epileptiform activity up to 4 years of age. At the age of 3 years (on valproate), multi-regional epileptiform activity was registered in the right central, left parietooccipital, temporofrontal regions. Its index was 5%. A bilateral tonic-clonic seizure was registered

Продолжение табл. 3
Continuation of table 3

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
<p>Медикаментозный анамнез Drugs used</p>	<p>В возрасте 2 лет (вальпроевая кислота) на ЭЭГ регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность. В возрасте 2,5 года (леветирацетам) на ЭЭГ регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность. Леветирацетам + зонисамид – отмена (из-за снижения массы тела). Леветирацетам + вигабатрин – урежение приступов, через 3 мес терапии клинические приступы купированы (сохранялись субклинические электроэнцефалографические паттерны), но отмечено учащение дистонических атак до 10–12 раз в месяц. ВЭМ в возрасте 4 года: основной ритм не зарегистрирован. Стадии сна не дифференцируются. В бодрствовании и во сне – мультирегиональная эпилептиформная активность. Биокципитальные разряды. Пробеги быстроволновой активности. Приступы не зарегистрированы. Повторный ВЭМ в возрасте 4 лет: пробеги быстроволновой активности с акцентом в задних отделах чаще и в передних отделах (реже). Зарегистрированы серийные паттерны эпилептических спазмов (без устойчивой латерализации), которые в части случаев сопровождались остановкой деятельности (гипомоторные приступы по Н. Luders). Дексаметазон по схеме – улучшение показателей ЭЭГ длительностью до 3 мес</p> <p>At the age of 2 years (on valproic acid), the girl presented with multiregional epileptiform activity in EEG. At the age of 2.5 years (on levetiracetam), the girl also had multiregional epileptiform activity was recorded on the EEG. Levetiracetam + zonisamide were discontinued due to weight loss. Levetiracetam + vigabatrin reduced the frequency of seizures; after 3 months of therapy, clinical seizures were resolved (although subclinical electroencephalographic patterns were still registered); however, dystonic attacks became more frequent (10–12 times a month). Video-EEG at the age of 4 months: major rhythm is not registered. The stages of sleep could not be differentiated. Multi-regional epileptiform activity is observed during sleep and wakefulness. Bioccipital discharges. Rans of fast-wave activity. No seizures are registered. Repeated video-EEG at the age of 4 years of fast-wave activity with primarily originating from the posterior areas and less from the anterior areas. Serial patterns of epileptic spasms (without stable lateralization) were recorded, which in some cases were accompanied by a cessation of activity (hypomotor seizures according to H. Luders). Dexamethasone according to the scheme improved EEG indicators for up to 3 months</p>	<p>В возрасте 5 лет (лечение вальпроатом) на ЭЭГ регистрировалось сочетание мультирегиональной и диффузной эпилептиформной активности, а также миоклонические фокальные приступы, исходящие из левой височно-центральной области. Нарастание частоты и тяжести приступов</p> <p>At the age of 5 years (on valproate treatment), EEG revealed a combination of multi-regional and diffuse epileptiform activity, as well as myoclonic focal seizures originating from the left temporocentral region. Increase of frequency and severity of seizures</p>

Окончание табл. 3
End of table 3

Показатель Parameter	Пациентка П., 9 лет Patient P., female, 9 years old	Пациентка Ю., 8 лет Patient Yu., female, 8 years old
Эффект анти-эpileптических препаратов Effect of anti-epileptic drugs	<p>Вигабатрин + перампанел: основной ритм 4,0–5,5 Гц. В бодрствовании и во сне регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность (в отведениях F3–F7–Fz, C3, T3, T5–O1, T6–O2). Биокципитальные, бифронтальные разряды. Пробеги быстроволновой активности. Приступов не зарегистрировано.</p> <p>ВЭМ в возрасте 6 лет (окскарбазепин + перампанел): эпилептиформная активность в левой лобной, центрально-вертексной области, диффузно, билатерально-синхронно. Во сне индекс нарастает до 30 %. Умеренное тета-замедление фоновой активности с эпизодами физиологических ритмов, по частотным характеристикам соответствующих возрасту. Эпилептических приступов не зарегистрировано.</p> <p>Приступов не было в течение 4 лет. Сохранились дистонические атаки 4–5 раз в месяц, для купирования которых применялся диазепам с частотой 2 раза в месяц.</p> <p>ВЭМ в возрасте 9 лет: мультирегиональная эпилептиформная активность среднего индекса, диффузные разряды. Тонические приступы с генерализованным началом.</p> <p>Замена терапии: топирамат + перампанел</p> <p>Vigabatrin + perampanel: the major rhythm with a frequency of 4.0–5.5 Hz. Multiregional epileptiform activity is recorded during wakefulness and sleep (from leads F3-F7-Fz, C3, T3, T5-O1, T6-O2). Bioccipital, bifrontal discharges. Rans of fast-wave activity. No seizures were registered.</p> <p>Video-EEG at the age of 6 years (on oxcarbazepine + perampanel): diffuse bilateral synchronous epileptiform activity in the left frontal, central-vertex region. During sleep, the index increases to 30 %. Moderate theta-slowing of the background activity with episodes of age-appropriate physiological rhythms in terms of their frequency characteristics. No epileptic seizures were registered.</p> <p>The girl had no seizures for 4 years. Dystonic attacks persisted with a frequency of 4–5 times a month; diazepam twice a month was used for their management.</p> <p>Video-EEG at the age of 9 years: multiregional epileptiform activity with an intermediate index, diffuse discharges. Tonic seizures with generalized onset. Replacement of therapy: topiramate + perampanel</p>	<p>Вальпроат + перампанел 4 мг/сут – купированы ночные приступы и кластеры, сохранялись миоклонические приступы. Также на фоне введения перампанела отмечены расслабление мышц, уменьшение выраженности гиперкинезов, улучшение сна и эмоционального фона, но усиление гиперсаливации.</p> <p>ВЭМ (вальпроат 450 мг/сут + перампанел 6 мг на ночь; концентрация вальпроата 84 мкг/мл): мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность. Зарегистрированы миоклонические фокальные приступы из левой височно-центральной области.</p> <p>Вальпроат 450 мг/сут + перампанел 8 мг на ночь: приступов нет.</p> <p>ВЭМ: основная активность 5–6 Гц, мультирегиональная эпилептиформная активность, диффузные билатеральные асинхронные разряды. Приступы не зарегистрированы.</p> <p>Эпилептические приступы купированы на фоне приема комбинации вальпроат 40 мг/кг/сут + перампанел 8 мг/сут + окскарбазепин 30 мг/кг/сут с августа 2022 г.</p> <p>Снижение дозы вальпроата – пациентка стала беспокойной, усилились гиперкинезы. Зарегистрировано 2 фокальных моторных приступа (версивный и гемиклонический).</p> <p>ВЭМ: основная активность 6–7 Гц. Мультирегиональная эпилептиформная активность в левой лобной области, правой лобной области, бифронтально-темпорально. Индекс 50–60 %</p> <p>Valproate + perampanel 4 mg/day was effective against nocturnal seizures and clusters, but not against myoclonic seizures. Administration of perampanel promoted muscle relaxation, alleviation of hyperkineses, improved sleep and emotional condition, but also increased hypersalivation.</p> <p>Video-EEG: (valproate 450 mg/day + perampanel 6 mg per night; valproate concentration 84 mcg/ml): multiregional and diffuse epileptiform activity. Myoclonic focal seizures originating from the left temporocentral region were registered.</p> <p>Valproate 450 mg/day + perampanel 8 mg at night: no seizures.</p> <p>Video-EEG: background activity with a frequency of 5–6 Hz, multiregional epileptiform activity, diffuse bilateral asynchronous discharges. No seizures were registered. Epileptic seizures were stopped by a combination of valproate 40 mg/kg/day + perampanel 8 mg/day + oxcarbazepine 30 mg/kg/day from August 2022.</p> <p>After valproate dose reduction, the patient became restless, hyperkineses increased. Two focal motor seizures (versive and hemiclonic) were registered.</p> <p>Video-EEG: background activity with a frequency of 6–7 Hz. Multiregional epileptiform activity in the left frontal region, right frontal region, bifronto-central-temporal. Index 50–60 %</p>

Примечание. ВЭМ – видеоэлектроэнцефалографический мониторинг; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.
Note. Video-EEG – video electroencephalography monitoring; EEG – electroencephalography.

с повышением температуры до 40–41 °С, без признаков острой респираторной вирусной инфекции. Клинически сначала происходил скачок температуры, а затем усиливались гиперкинезы. Температура не сбивалась жаропонижающими средствами и физическими методами. Родители девочки стали вести дневник данных эпизодов, и оказалось, что они имеют циклическое течение (возникают каждые 30–40 дней) и провоцируются сменой погоды. По совету лечащего невролога для купирования эпизодов лихорадки назначен диазепам в дозе 5–10 мг ректально (при сохранении лихорадки в течение нескольких часов в сочетании с усилением гиперкинезов) – с наступлением сна и окончанием криза. Девочка всесторонне обследована педи-

атром и хирургом, соматическая патология исключена. С диагностической целью во время описанного эпизода проведен ВЭМ – иктальной эпилептиформной активности не выявлено. Рекомендовано проведение МРТ для исключения прогрессирования нарушений в стволе мозга. Нами был выполнен поиск в PubMed; по данным литературы, при ПЦГ-*TSEN54* такие симптомы не были описаны. Тем не менее мы считаем, что данные эпизоды повышения температуры являются гипертермическими кризами, которые связаны с центральным нарушением терморегуляции. По данным МРТ выявлены корково-подкорковая атрофия, гипоплазия мозжечка (рис. 1–4). Именно данные МРТ, исключающие детский церебральный паралич, в сочетании с симптомокомплексом



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография, режим T2W-FLAIR, сагиттальный срез. Гипоплазия моста и мозжечка, гипоплазия мозолистого тела, атрофия лобных отделов коры

Fig. 1. T2W-FLAIR magnetic resonance image, sagittal view. Hypoplasia of the pons and cerebellum, hypoplasia of the corpus callosum, atrophy of the frontal cortex

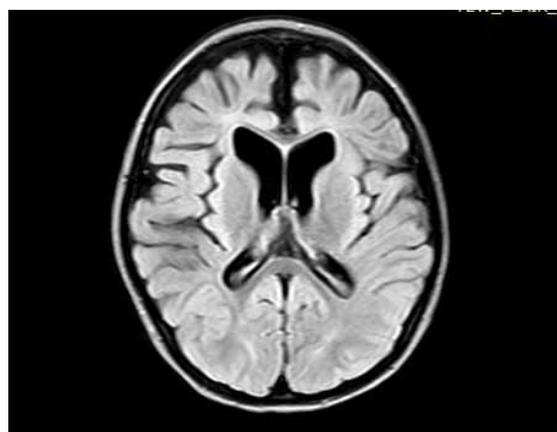


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография, режим T2W-FLAIR, коронарный срез. Расширение ликворных пространств ex vacuo

Fig. 2. T2W-FLAIR magnetic resonance image, coronal view. Enlargement of liquor spaces ex vacuo



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография, режим T2-tra, коронарный срез. Гипоплазия мозжечка, «ретроцереbellарная киста» вследствие заместительной гидроцефалии

Fig. 3. T2-tra magnetic resonance image, coronal view. Cerebellar hypoplasia, “retrocerebellar cyst” due to hydrocephalus ex vacuo



Рис. 4. Магнитно-резонансная томография, режим VTW-3D. Гипоплазия мозжечка. Ствол на данном срезе не прослеживается. «Стрекозоподобный» паттерн

Fig. 4. VTW-3D magnetic resonance image. Cerebellar hypoplasia. The brainstem is not visualized. Dragonfly-like pattern



Рис. 5. Пациентка П., электроэнцефалограмма, сон. Регистрируется мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность высокого индекса с преобладанием бифронтальных билатерально-асинхронных ритмичных разрядов, частотой 1,5–2,5 Гц

Fig. 5. Patient P., electroencephalography during sleep. High-index multi-regional and diffuse epileptiform activity with a predominance of bifrontal bilateral asynchronous rhythmic discharges and a frequency of 1.5–2.5 Hz

«эпилепсия—дистонические атаки» послужили поводом для генетической диагностики.

У пациенток сходно и течение эпилепсии (табл. 3). У 1-й пациентки приступы дебютировали после рождения, купировались при приеме вальпроата, но в возрасте 4 мес развился синдром инфантильных эпилептических спазмов. Затем пациентка получала в общей сложности 9 антиэпилептических препаратов в монотерапии и комбинации. Приступы временно купировались, и ремиссия сохранялась около 2 лет на фоне приема окскарбазепина и перампанела (хотя данная комбинация не является оптимальной с точки зрения фармакокинетики, т.к. препараты взаимно снижают концентрации друг друга). У 2-й пациентки приступы дебютировали в 3-летнем возрасте. В качестве стартовой терапии назначена вальпроевая кислота — без эффекта. Частота и тяжесть приступов продолжали нарастать. Поскольку родители состоят в группе пациентов с ПЦГ-*TSEN54*, они узнали об эффективности перампанела и обратились в Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки для диагностики и дальнейшего подбора терапии. С учетом положительной динамики, отмеченной у пациентки П., к вальпроату был добавлен перампанел в качестве дополнительного препарата. Количество приступов сразу уменьшилось от десятков в сутки до единичных в неделю. Кроме того, уменьшились спастичность и выраженность дистонических атак. Третья пациентка (в возрасте 6 лет) имеет более короткий анамнез эпилепсии, принимает вальпроевую кислоту и топирамат с урежением приступов.

Мы проанализировали данные 31 ВЭМ у наших пациенток (16 исследований у пациентки П.; 9 исследо-



Рис. 6. Пациентка Ю., электроэнцефалограмма, сон. Регистрируется продолженное региональное замедление в левой лобно-височной области в сочетании с мультирегиональной эпилептиформной активностью высокого индекса с акцентом в передних отделах, с максимумом представленности в левой лобной, лобно-височной области

Fig. 6. Patient Yu., electroencephalogram during sleep. Prolonged regional slowing in the left frontotemporal area in combination with high-index multi-regional epileptiform activity primarily originating from the anterior parts, with a maximum in the left frontal, frontotemporal region

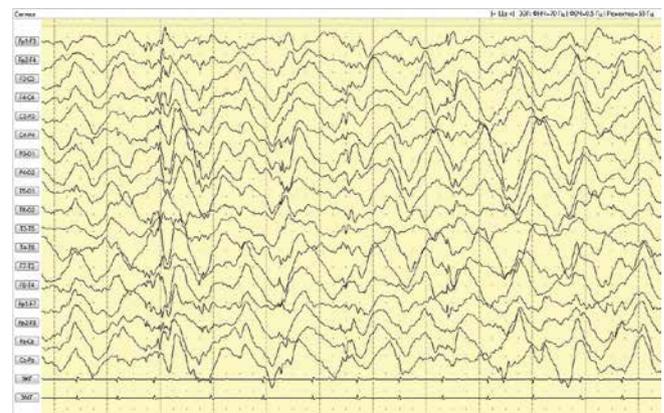


Рис. 7. Пациентка А., электроэнцефалограмма, сон. Во сне регистрируется мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность высокого индекса, преобладают региональная активность и билатерально-асинхронные разряды с акцентом в теменно-центральных, теменно-центрально-височных отделах

Fig. 7. Patient A., electroencephalogram during sleep. High-index multi-regional and diffuse epileptiform activity is registered during sleep; regional activity and bilateral synchronous discharges primarily from the parietocentral, parietocentrotemporal areas prevail

ваний у пациентки Ю.; 6 исследований у пациентки А.). Типичные данные ЭЭГ представлены на рис. 5–7. В результате были выявлены общие особенности ЭЭГ, которые суммированы в табл. 4.

Электроэнцефалографическая картина при ПЦГ-*TSEN54* имеет все характерные признаки генетической эпилептической энцефалопатии [2]. Эпилептиформная активность представлена как мультирегиональными

Таблица 4. Данные электроэнцефалографии 3 пациентов с посточереберной мутацией гена TSEN54
Table 4. Electroencephalography findings in 3 patients with pontocerebellar hyporplasia caused by TSEN54 gene mutations

Пациентка Patient	Возраст, лет Age, years	Лечение Treatment	Основная активность Background activity	Региональное замедление в бодрствании Regional slowing during wakefulness	Региональное замедление во сне Regional slowing during sleep	Эпилептиформная активность в бодрствании Epileptiform activity during wakefulness	Индекс в бодрствование Index during wakefulness	Эпилептиформная активность во сне Epileptiform activity during sleep	Индекс во сне, % Index during sleep, %	Паттерны Patterns	Приступы Seizures
П. Р.	6	Перампанел 6 мг, окскарбазепин 420 мг Perampanel 6 mg, oxcarbazepine 420 mg	6,0–7,5 Пг, замедление 6,0–7,5 Hz, slowing	Fsin OTsin Fdex	Fsin OTsin Fdex	Fsin Fdex Cz BiFCT BiO Diff	Высокий High	Fsin Fdex Cz BiFCT BiO Diff	70–80	FAST BiFCT Dif.	Тонические генерализованные Tonic generalized
	7	Перампанел 6 мг, окскарбазепин 420 мг Perampanel 6 mg, oxcarbazepine 420 mg	5,5–7,0 Пг, замедление 5,5–7,0 Hz, slowing	Fsin Fdex OTdex	Fsin Fdex OTdex	Fsin Tsin Fdex Tdex BiFCT dom. BiOPT Diff	Выше среднего Above the average	Fsin Tsin Fdex Tdex Odex BiFCT dom. BiOPT Diff	50	Нет None	Тонические генерализованные Tonic generalized
	8	Перампанел 6 мг, окскарбазепин 600 мг Perampanel 6 mg, oxcarbazepine 600 mg	6,5–7,5 Пг, замедление 6,5–7,5 Hz, slowing	OPTsin OPTdex	OPTsin OPTdex	PTsin PTdex BiF BiP dom. DifPT, 1,5–2,5 Пг/Hz	Высокий High	PTsin PTdex BiF BiP dom. DifPT	70–80	Нет None	Асимметрично-тонические, тонические генерализованные, атипичные абсансы Asymmetrically tonic, tonic generalized, atypical absence seizures
Ю. Yu.	6	Вальпроат 450 мг, перампанел 8 мг Valproate 450 mg, perampanel 8 mg	5–6 Пг, замедление 5–6 Hz, slowing	Fsin CPTsin CPTdex	Fsin CPTsin CPTdex	Fsin PTsin Csin Fdex CPdex BiF BiCP DifCP	Средний Intermediate	Fsin PTsin Csin Fdex CPdex BiF BiCP DifCP	30	Нет None	Нет None
	7	Вальпроат 450 мг, перампанел 8 мг Valproate 450 mg, perampanel 8 mg	5–6 Пг, замедление 5–6 Hz, slowing	FTsin CPTsin CPTdex	FTsin CPTsin CPTdex	FTsin dom. Csin Fdex Cdex BiF BiC	Низкий Low	Fsin dom. Tsin Csin Fdex Cdex Cz BiF dom. BiCP	40–50	Нет None	Нет None

Окончание табл. 4
End of table 4

Пациентка Patient	Возраст, лет Age, years	Лечение Treatment	Основная активность Background activity	Региональное замедление в бодрствовании Regional slowing during wakefulness	Региональное замедление во сне Regional slowing during sleep	Эпилептиформная активность в бодрствовании Epileptiform activity during wakefulness	Индекс в бодрствовании Index during wakefulness	Эпилептиформная активность во сне Epileptiform activity during sleep	Индекс во сне, % Index during sleep, %	Паттерны Patterns	Приступы Seizures
А.	5	Вальпроат 400 мг Valproate 400 mg	6–7 Пг, нижняя граница нормы 6–7 Hz, lower reference limit	FCsin OTsin FCdex OTdex	BiF BiO	Fsin Fdex BiF dom.	Низкий Low	Fsin Fdex Cz BiF dom. BiCP dom. Dif	15–25	FAST BiF Dif.	Нет None
	5	Вальпроат 400 мг Valproate 400 mg	6–7 Пг, нижняя граница нормы 6–7 Hz, lower reference limit	FCsin OTsin FCdex OTdex	BiF BiO	Fsin Fdex BiF, 1.5–2.5 Пг / Hz, dom. BiCP	Низкий Low	Fsin Fdex BiF dom. BiPO DifF	30–40	FAST BiF Dif.	Асимметричные тонические генерализованные Asymmetric tonic generalized
	6	Вальпроат 500 мг Valproate 500 mg	5,5–6,5 Пг, замедление 5,5–6,5 Hz, slowing	FCsin OTsin FCdex OTdex	FCsin OTsin FCdex OTdex	FCsin OTsin CPdex BiF BiCP	Средний Intermediate	Fsin CPsin Fdex CPdex BiF BiCP Dif.	40–50	FAST Dif.	Тонические фокальные Tonic focal
6	Вальпроат 550 мг, топирамат 62,5 мг Valproate 550 mg, topiramate 62,5 mg	5–6 Пг, замедление 5–6 Hz, slowing	Нет None	Нет None	Нет None	Нет None	10–20	Fsin Fdex Odex BiF BiCP DifCP	10–20	Нет None	Нет None

Примечание. Fsin — левая лобная область; FTsin — левая лобно-височная область; FCSin — левая лобно-центральный область; CSin — левая центральная область; Rtsin — левая теменно-височная область; CRTsin — левая центрально-теменно-височная область; Tsin — левая височная область; OTsin — левая затылочная область; OTsin — левая височная область; FCSdex — правая лобная область; FCSdex — правая лобно-центральный область; Sdex — правая центральная область; CRTdex — правая центрально-теменно-височная область; Rtdex — правая теменно-височная область; Cz — центральная вертебральная область; BiF — бифронтальные разряды; BiPO — бипарието-окципитальные разряды; BiO — бипарието-теменно-височные разряды; BiPO — бипарието-теменно-височные разряды с акцентом в передних отделах; DifPT — диффузные разряды с акцентом в теменно-височных отделах; DifCP — диффузные разряды с акцентом в центрально-теменных отделах; FAST — быстрая фронтальная активность ("fast activity"); Dif — диффузные; дом. — доминирующий фокус.

Note. Fsin — left frontal area; FTsin — left frontotemporal area; FCSin — left frontocentral; CSin — left frontocentral; OTsin — left frontocentral; OTsin — left frontocentral; FCSdex — right occipitotemporal area; FCSdex — right occipitotemporal area; Sdex — right central area; CRTdex — right centroparietotemporal area; Rtdex — right temporo-parietal area; Cz — central vertex area; BiF — bifrontal discharges; BiPO — bioccipital discharges; BiO — bioccipital discharges with a focus in the parietotemporal area; DifPT — diffuse discharges with a focus in the parietotemporal area; DifCP — diffuse discharges with a focus in the centroparietal area; FAST — fast activity; Dif — diffuse; dom. — dominant focus.

Таблица 5. Эпилептически-дискинетическая энцефалопатия (сочетание энцефалопатии развития и эпилептической с двигательными нарушениями) [14]
Table 5. Epileptic dyskinesic encephalopathy (a combination of developmental and epileptic encephalopathy and motor disorders) [14]

Симптом Symptom	Частота встречаемости, % Frequency, %	Ген Gene
Гипотония (синдром вялого ребенка) Hypotonia (floppy infant syndrome)	>80	<i>AP3B2, ATP1A3, CACNA1E, CDKL5, DNMI, FHF1, GABRB2, GABRB3, GABRG2, GRIA2, GNAO1, KCNQ2, PCDH12, PURA, RHOTB2, SCN2A, SCN8A, SLC13A5, STXBPI, SYNJ1, VAMP2, WWOX</i>
Микроцефалия Microcephaly	15	<i>AP3B2, DNMI, FHF1, GABRA1, GABRB2, GRIA2, GNAO1, PCDH12, SCN8A, SLC13A5, ATP1A3, CDKL5</i>
Макроцефалия Macrocephaly	Редко Rare	<i>CACNA1E</i>
Аутизм Autism	25	<i>CDKL5, KCNQ2, GRIN2B, SCN2A, STXBPI, VAMP2</i>
Регресс развития Developmental regression	25	<i>AP3B2, CACNA1E, CDKL5, FHF1, GRIN2B, SCN8A, STXBPI</i>
Стагнация развития Developmental stagnation	<10	<i>GABRB3, GNAO1</i>
Паркинсонизм Parkinsonism	<10	<i>WWOX-, STXBPI, GRIA-2</i>

разрядами, с выраженным акцентом в лобных или теменно-центральных отделах, так и билатеральными и диффузными разрядами, в том числе ритмичными. Эпилептическая активность имеет черты как фокальной (региональное замедление и региональная активность), так и генерализованной (ритмичные диффузные разряды) формы. Нередко отмечается смещение доминирующего фокуса из одного региона в другой, из одного полушария на другое; при этом смещение наблюдается как от исследования к исследованию, так и в течение одного мониторинга, что также характерно для генетических эпилепсий. Индекс эпилептиформной активности у всех пациентов имеет тенденцию к снижению с возрастом. Физиологически ритмы в бодрствовании по частотным характеристикам у всех пациентов соответствуют замедлению основной активности.

Таким образом, ПЦГ-*TSEN54* – редкий генетический синдром, проявляющийся генетической эпилепсией и подобной детскому церебральному параличу картиной со спастичностью и дистоническими атаками. Несмотря на редкую встречаемость заболевания, по нашему мнению, ПЦГ-*TSEN54* имеет четкие клинические критерии:

1. Нормальное течение беременности и родов; развитие диспноэ/дисфагии в 1-е сутки жизни.
2. Выраженная задержка развития на 1-м году жизни с формированием в дальнейшем картины детского церебрального паралича.

3. Генетическая эпилепсия с чертами энцефалопатии развития и эпилептической, фармакорезистентная.
4. Двигательные нарушения: спастика и гиперкинезы (дистонические атаки, хорей, хореоатетоз, неэпилептический миоклонус). Двигательные нарушения болезненные, протекают крайне тяжело; дистонические атаки и миоклонус могут длиться несколько суток, ухудшая качество жизни пациентов и их семей.
5. Обнаруживаемая при МРТ выраженная гипоплазия мозжечка и моста, а также корково-подкорковая атрофия с расширением ликворных пространств.
6. ЭЭГ при ПЦГ-*TSEN54* характеризуется мультирегиональной эпилептиформной активностью с билатеральными и диффузными разрядами. Доминирующий фокус может смещаться из одного региона в другой. Отмечается сочетание фокальной и генерализованной эпилептиформной активности.

Согласно перечисленным критериям, ПЦГ-*TSEN54* можно отнести к эпилептическим энцефалопатиям с ранним дебютом, задержкой развития с раннего возраста и гиперкинезами [1]. В зарубежной литературе также употребляется термин «эпилептически-дискинетическая энцефалопатия» [14]. Патогенез нарушений связан с нейромедиаторными расстройствами (гены рецепторов, каналов). Известно около 100 генов (моногоенный тип), а также наследственные болезни обмена/митохондриальные заболевания (табл. 5).

Генетическая диагностика важна для определения тактики лечения [14].

В отношении ПЦГ-*TSEN54* следует отметить, что клиническая картина осложняется стволовыми сим-

птомами: дисфагией, диссомнией, а также центральным нарушением терморегуляции и дыхания. Эту информацию необходимо разъяснять родителям пациентов для определения прогноза жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Проект классификации эпилептических синдромов 2021 г., с обсуждением. Под ред. К.Ю. Мухина и др. М.: Русский печатный двор, 2022. С. 61–93.
2. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Том 1. Под ред. К.Ю. Мухина, Л.Ю. Глуховой, А.А. Холина. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 610–614.
3. Arisaka A., Nakashima M., Kumada S. et al. Association of early-onset epileptic encephalopathy with involuntary movements – case series and literature review. *Epilepsy Behav Rep* 2020;15:100417. DOI: 10.1016/j.ebr.2020.100417
4. Barth P.G., Aronica E., de Vries L. et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2: A neuropathological update. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:373–86. DOI: 10.1007/s00401-007-0263-0
5. Budde B.S., Namavar Y., Barth P.G. et al. tRNA splicing endonuclease mutations cause pontocerebellar hypoplasia. *Nat Genet* 2008;40:1113–8. DOI: 10.1038/ng.204
6. Clinvar. Available at: <https://clinvarminer.genetics.utah.edu/variants-by-gene/TSEN54/significance/likely%20pathogenic>.
7. Forman M.S., Squier W., Dobyns W.B., Golden J.A. Genotypically defined lissencephalies show distinct pathologies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:847–57. DOI: 10.1097/01.jnen.0000182978.56612.41
8. SUDEP. Available at: <https://www.epilepsy.com/complications-risks/early-death-sudep>.
9. Namavar Y., Barth P.G., Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:50. DOI: 10.1186/1750-1172-6-50
10. Pierson C.R., Al Sufiani F. Preterm birth and cerebellar neuropathology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:305–11. DOI: 10.1016/j.siny.2016.04.006
11. Poretti A., Boltshauser E., Doherty D. Cerebellar hypoplasia: Differential diagnosis and diagnostic approach. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2014;166:211–26. DOI: 10.1002/ajmg.c.31398
12. Samanta D., Willis E. Intractable epileptic spasms in a patient with pontocerebellar hypoplasia: Severe phenotype of type 2 or another subtype? *Ann Indian Acad Neurol* 2016;19(3):385–7. DOI: 10.4103/0972-2327.168629
13. Sánchez-Albisua I., Frölich S., Barth P.G. et al. Natural course of pontocerebellar hypoplasia type 2A. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:70. DOI: 10.1186/1750-1172-9-70
14. Spagnoli C., Fusco C., Percepe A. et al. Genetic neonatal-onset epilepsies and developmental/epileptic encephalopathies with movement disorders: A systematic review. *Int J Mol Sci* 2021;22:4202. DOI: 10.3390/ijms22084202
15. Steinlin M., Klein A., Haas-Lude K. et al. Pontocerebellar hypoplasia type 2: Variability in clinical and imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:146–52. DOI: 10.1016/j.ejpn.2006
16. Van Dijk T., Baas F. *TSEN54* Pontocerebellar Hypoplasia. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9673/>.
17. Van Dijk T., Baas F., Barth P.G., Poll-The B.T. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:92. DOI: 10.1186/s13023-018-0826-2
18. Volpe J.J. Cerebellum of the premature infant: rapidly developing, vulnerable, clinically important. *J Child Neurol* 2009;24:1085–104. DOI: 10.1177/0883073809338067

ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>
 К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>

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. Родители пациенток подписали информированное согласие на публикацию данных детей.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patients' parents signed informed consent for the publication of their children's data.

Статья поступила: 05.03.2024. **Принята к публикации:** 07.04.2024.
Article submitted: 05.03.2024. **Accepted for publication:** 07.04.2024.

Локальная внутримозговая форма диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли – новый представитель группы эпилептогенных новообразований?

В.С. Халилов^{1,2}, А.Н. Кисляков³, А.А. Холин², У.А. Кукота⁵, Н.А. Медведева^{1,4}, А.С. Шаповалов⁵, А.Е. Друй⁶

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115409 Москва, ул. Москворечье, 20;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁶ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Варис Садрутдинович Халилов khalilov.mri@gmail.com

Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль была интегрирована в классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения в 2016 г. Согласно новой классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения от 2021 г., для ее достоверной верификации необходимо совмещение определенных патоморфологических, молекулярно-генетических особенностей и результатов нейровизуализации. Эти опухоли встречаются, как правило, у детей и подростков, характеризуются обширным диффузным лептоменингеальным распространением по нейроаксису и склонностью к контрастному усилению, что создает довольно специфичную картину на магнитно-резонансной томограмме. Несмотря на это и довольно редкую частоту встречаемости, в ряде публикаций сообщается о растущем числе обнаружения атипичных случаев диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли; данный факт позволяет предположить, что спектр ее клинических проявлений, молекулярно-генетических и радиологических критериев раскрыт не полностью и требует дальнейшего всестороннего изучения. В статье представлен опыт комплексной междисциплинарной диагностики диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли с атипичной радиологической картиной у ребенка с фокальной структурной эпилепсией.

Ключевые слова: диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль, нейровизуализация, молекулярно-генетический профиль опухоли, структурная эпилепсия

Для цитирования: Халилов В.С., Кисляков А.Н., Холин А.А. и др. Локальная внутримозговая форма диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли – новый представитель группы эпилептогенных новообразований? Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):64–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-64-71>

Local intracerebral form of diffuse leptomenigeal glioneuronal tumor – a new entity of the group of epileptogenic neoplasms?

V.S. Khalilov^{1,2}, A.N. Kislyakov³, A.A. Kholin², U.A. Kukota⁵, N.A. Medvedeva^{1,4}, A.S. Shapovalov⁵, A.E. Druy⁶

¹Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 20 Moskvorechye St., Moscow 115409, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., 117997 Moscow, Russia;

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

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁶Dmitry Rogachev Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Varis Sadrutdinovich Khalilov khalilov.mri@gmail.com

Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor was introduced into the World Health Organization classification of central nervous system tumors in 2016. According to the actual World Health Organization classification of central nervous system tumors emerged in 2021, its reliable verification requires the combination of specific pathomorphological and molecular-genetic features as well as data of the neuroimaging. Typically occurring in children and adolescents these tumors are characterized by widespread diffuse leptomeningeal dissemination along the neuraxis and demonstrate a tendency to abundant contrast enhancement resulting in a specific magnetic resonance imaging appearance. Despite this, and the rather rare incidence, a number of publications have reported an increasing number of atypical cases of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor suggesting that the spectrum of clinical manifestations, molecular-genetic and radiological criteria of this tumor is not fully disclosed and requiring further comprehensive investigations. The article presents the experience of complex, interdisciplinary diagnosis of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor with atypical radiological picture in a child with focal structural epilepsy.

Keywords: diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor, neuroimaging, molecular genetic profile of the tumor, structural epilepsy

For citation: Khalilov V.S., Kislyakov A.N., Kholin A.A. et al. Local intracerebral form of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor – a new entity of the group of epileptogenic neoplasms? *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):64–71. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-64-71>

Диффузная лептоменингеальная глионеурональная опухоль (diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor, DLGNT) была включена в классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. в качестве отдельной нозологической единицы. До настоящего времени этому виду опухоли официально не присвоена степень злокачественности, хотя в последней редакции классификации от 2021 г. указано, что DLGNT, относящиеся к низкой степени злокачественности, имеют признаки, сходные с таковыми новообразований II степени при низком индексе митотической активности, а анапластические варианты имеют высокий индекс митотической активности и соответствуют III степени злокачественности [11]. DLGNT характеризуются диффузным лептоменингеальным распространением по нейроаксису, а микроскопически часто демонстрируют морфологические и иммуногистохимические критерии как глиального, так и нейронального клеточных пулов, характерных для нейронально-глиальной опухоли [9]. Диагностируются эти опухоли преимущественно в детском возрасте с гендерным преобладанием в мужской популяции, хотя появляется все больше исследований, посвященных обнаружению DLGNT у взрослых

пациентов [1, 9]. Как правило, данные опухоли состоят из олигодендроглиоподобных клеток в лептоменингеальных оболочках с незначительным паренхиматозным компонентом [8]. Типичной радиологической картиной является преимущественно диффузное, контрастположительное лептоменингеальное распространение с незначительным вовлечением паренхимы головного или спинного мозга, которое может быть представлено солидным либо кистозно-солидным компонентом [1, 8, 9]. Молекулярно-генетическое тестирование часто выявляет наличие перестроек с участием генов *KIAA1549* и серин/треонин-протеинкиназы *B-raf (BRAF)* (химерный ген *KIAA1549::BRAF*), а также делецию короткого плеча хромосомы 1 (1p) и/или длинного плеча хромосомы 19 (19q) [1, 9]. Как уже было сказано выше, большинство DLGNT имеют низкую степень злокачественности, есть лишь единичные сообщения об их анапластической трансформации [1, 12]. В настоящее время в литературе появляется все больше информации об атипичных радиологических и молекулярно-генетических проявлениях DLGNT. Рядом авторов отмечается отсутствие лептоменингеального распространения по оболочкам головного и спинного мозга, ранее считавшегося основным радиологи-

ческим критерием этой опухоли [4, 9, 12, 13]. Также встречаются сообщения об отсутствии типичных генетических aberrаций при молекулярно-генетическом тестировании [7]. Как правило, DLGNT не сопряжены с грубым неврологическим дефицитом, и ряд авторов, наряду с общемозговой симптоматикой, упоминают эпилептические приступы [1, 4, 13].

В данной статье описан случай обнаружения локальной интрапаренхиматозной DLGNT с минимальным лептоменингеальным распространением, для верификации которой понадобилось комплексное междисциплинарное обследование пациента, прошедшего процедуру эпилептической хирургии по поводу новообразования из группы опухолей, ассоциированных с эпилепсией (long-term epilepsy associated tumors, LEAT).

Клинический случай

Пациент С., 17 лет, обратился с жалобами на судорожный приступ, возникший во время сна, начавшийся

с хрипящего дыхания. При попытке разбудить его ребенок не реагировал на внешние раздражители. Отмечались движения в левых конечностях, сопровождавшиеся обильной саливацией. Приступ купировался самопроизвольно через 3 мин, отмечалась постприступная дезориентация, ребенок жаловался на скованность и боли в левых конечностях, отвечал на вопросы с задержкой. С диагнозом «эписиндром» ребенок был госпитализирован в детскую клиническую больницу по месту жительства, где в рамках обследования, при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), было выявлено объемное новообразование левой височной доли. На основании клинической, радиологической картины и локализации было высказано предположение о наличии у пациента дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли (dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNET) с дифференциальным диагнозом, включающим ганглиоглиому и олигодендроглиому (рис. 1).

При проведении видеозлектроэнцефалографического мониторинга ночного сна на фоне умеренной деформации и иррегулярности основного ритма эпизодически в лобно-

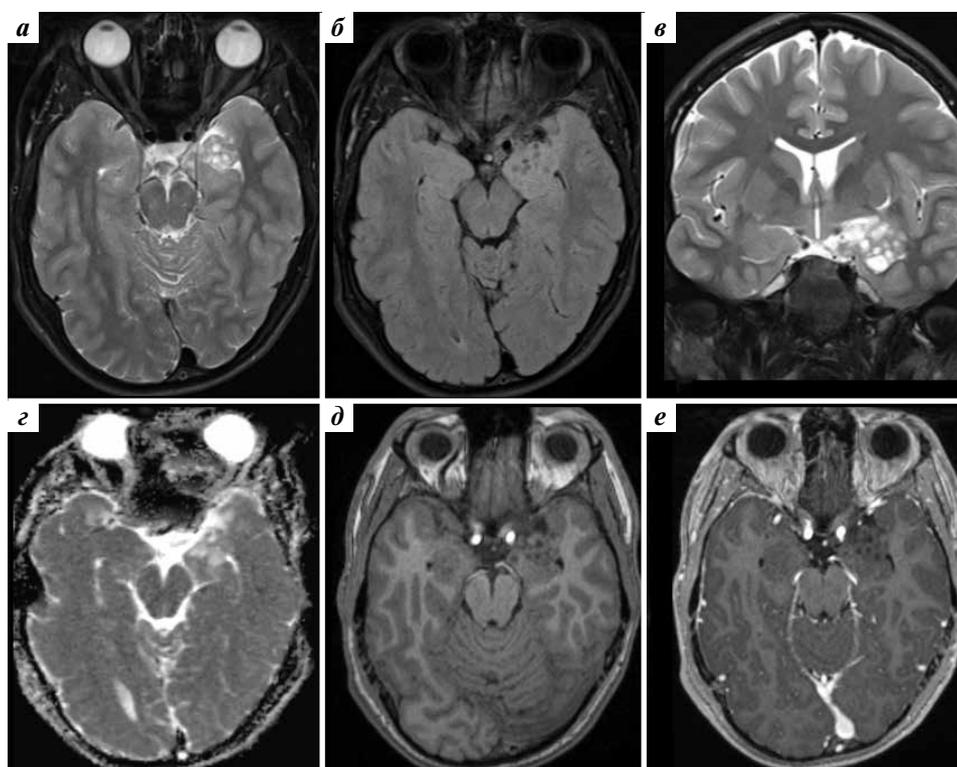


Рис. 1. Интрапаренхиматозное дополнительное новообразование в медиальных отделах левой височной доли демонстрирует характерную для дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли мультикистозную структуру (“soap-bubble pattern”). Отмечается асимметрия амигдало-гиппокампальных комплексов за счет увеличения в объеме левого, без признаков перифокального отека и рестрикции диффузии (а–д). На изображениях T2 и FLAIR отчетливо определяется малофокусный лептоменингеальный компонент в области кавернозного синуса (а–в). Новообразование не накапливает контрастный препарат (е)

Fig. 1. An intraparenchymal tumor in the medial temporal lobe exhibits the multicystic pattern characteristic of dysembryoplastic neuroepithelial tumor (“soap-bubble pattern”). There is asymmetry of the amygdala-hippocampal complexes due to an increase in the volume of the left one, without signs of perifocal edema and diffusion restriction (a–d). On T2 and FLAIR images, a minimal leptomeningeal component is clearly visible in the area of the cavernous sinus (a–e). The tumor does not accumulate contrast agent (e)

височных отведениях левого полушария регистрировались группы тета-волн повышенной амплитуды в сочетании с острыми волнами. Данных, указывающих на наличие типичной эпилептической активности, получено не было.

При детальном изучении неврологического статуса не обнаружено каких-либо изменений со стороны высших психических функций, в двигательной и чувствительной сфере, а также со стороны черепно-мозговых нервов.

При междисциплинарном обсуждении тактики ведения пациента, с учетом выявленных изменений в левой височной доле, отсутствия очаговой симптоматики в неврологическом статусе и феноменологии приступа, был установлен диагноз: «Объемное новообразование левой височной доли, более соответствующее МРТ-картине нейронально-глиальной опухоли из группы LEAT, предположительно DNET. Структурная фокальная эпилепсия с левополушарной локализацией очага». Пациенту рекомендовано хирургическое вмешательство под контролем инвазивной методики регистрации эпилептической активности. В ходе данной госпитализации проведена процедура эпилептической хирургии с применением интраоперационной электрокортикографии.

По данным электрокортикографии регистрировалась эпилептическая активность с коры височной доли в зоне локализации объемного новообразования, что подтвердило обоснованность применения инвазивной методики и позволило скорректировать объем резекции до получения полной редукции эпилептиформной активности (рис. 2).

В постоперационном периоде эпилептических приступов не отмечалось. Пациенту была назначена антиэпилептическая терапия – карбамазепин (финлепсин) в дозе 250 мг утром и вечером; через 1 мес препарат был

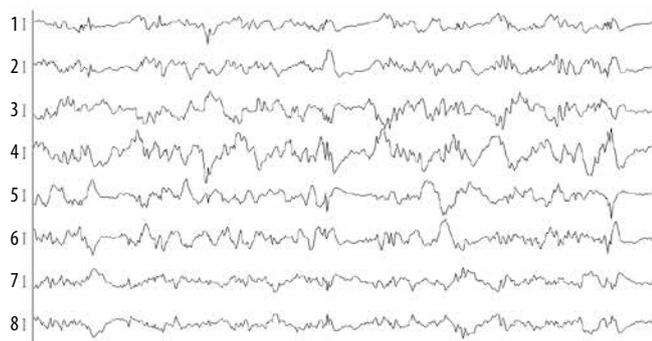


Рис. 2. Результаты интраоперационной электрокортикографии пациента С. В зоне планируемого операционного вмешательства регистрируются региональные эпилептиформные полиспик-волновые разряды, максимально экспрессированные под 4-м электродом, что подтверждает зону эпилептогенеза. Эпилептиформные разряды сочетаются с иррегулярным дельта-замедлением, что характерно для структурной очаговой эпилепсии

Fig. 2. Intraoperative electrocorticography of the patient S. In the area of the planned surgical intervention is observed regional epileptiform poly-spike-wave discharges, maximally expressed under the 4th electrode, which confirms the zone of epileptogenesis. Epileptiform discharges are combined with irregular delta-slowing, which is typical for structural focal epilepsy

отменен. Первое гистологическое исследование резецированной ткани выявило патоморфологические признаки олигодендроглиомы II степени злокачественности. С учетом данных литературы и новой классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения наличие олигодендроглиомы у пациента детского возраста было поставлено под сомнение. С целью уточнения диагноза было предложено дополнительное молекулярно-генетическое тестирование ткани опухоли. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) не выявила делеции хромосомных регионов 1p36 и 19q13, характерных для олигодендроглиомы. Молекулярно-генетическое исследование указывало на отсутствие мутаций в генах IDH1 и IDH2, что также свидетельствовало против диагноза «олигодендроглиома». Готовые гистопрепараты с операционным материалом были отправлены на пересмотр в 2 независимых медицинских учреждения, где специалисты склонились к мнению, что у пациента обнаружена DLGNT, и назначили ряд дополнительных генетических тестов для подтверждения этого предположения. Следует отметить, что в предоставленном на повторное исследование материале микроскопические фокусы опухоли были обнаружены только в лептоменинге. В самой паренхиме головного мозга патологическая ткань отсутствовала, вероятнее всего, это было обусловлено особенностями интраоперационной маркировки и забора материала для патоморфологического исследования (рис. 3). FISH не выявила дупликацию хромосомного региона 7q34, являющуюся причиной возникновения перестройки KIAA1549::BRAF, однако в данном случае метод имел ограниченные диагностические возможности, так как объем диагностического субстрата в предоставленном для пересмотра материале был минимальным. В связи с этим было проведено молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени, которое позволило обнаружить экспрессию химерного транскрипта KIAA1549::BRAF (NM_001164665.2 экзон 15 :: NM_001374258.1 экзон 9). Обнаружение данного химерного транскрипта даже с учетом отрицательных результатов исследования FISH подтвердило предположение о наличии у пациента DLGNT.

С учетом полученных результатов гистологического исследования остаточной опухоли по данным постоперационной МРТ пациенту было выполнено дообследование спинного мозга с контрастным усилением для исключения лептоменингеальной диссеминации по нейроаксису. Также при ретроспективной оценке изображений дооперационной МРТ головного мозга был обнаружен локальный участок расширения субарахноидального пространства в базальных отделах гомолатеральной лобной доли, который также был контрастотрицательным и теоретически мог соответствовать малофокусному лептоменингеальному компоненту (рис. 4).

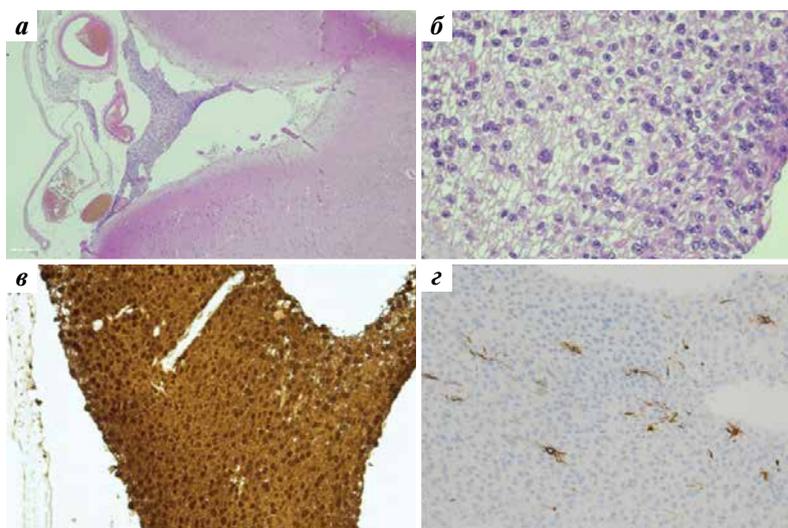


Рис. 3. Патоморфологическая картина диффузной лептоменингеальной глионеуральной опухоли. Поверхностный отдел конечного мозга и микрофокус лептоменингеально распространяющейся опухоли (а). Неопластические клетки преимущественно имеют округлые ядра и оптически пустую цитоплазму, в целом напоминают неопластические олигодендроциты (б). Клетки опухоли диффузно экспрессируют S100. Иммунное окрашивание, $\times 200$ (в). Экспрессия GFAP только в единичных клетках. Иммунное окрашивание, $\times 200$ (г)

Fig. 3. Pathomorphological picture of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor. Superficial part of the telencephalon and microfocus of a leptomeningeal spreading tumor (a). Neoplastic cells predominantly have round nuclei and optically empty cytoplasm, generally resembling neoplastic oligodendrocytes (b). Tumor cells diffusely express S100. Immunostaining, $\times 200$ (v). GFAP expression in only single cells. Immunostaining, $\times 200$ (z)

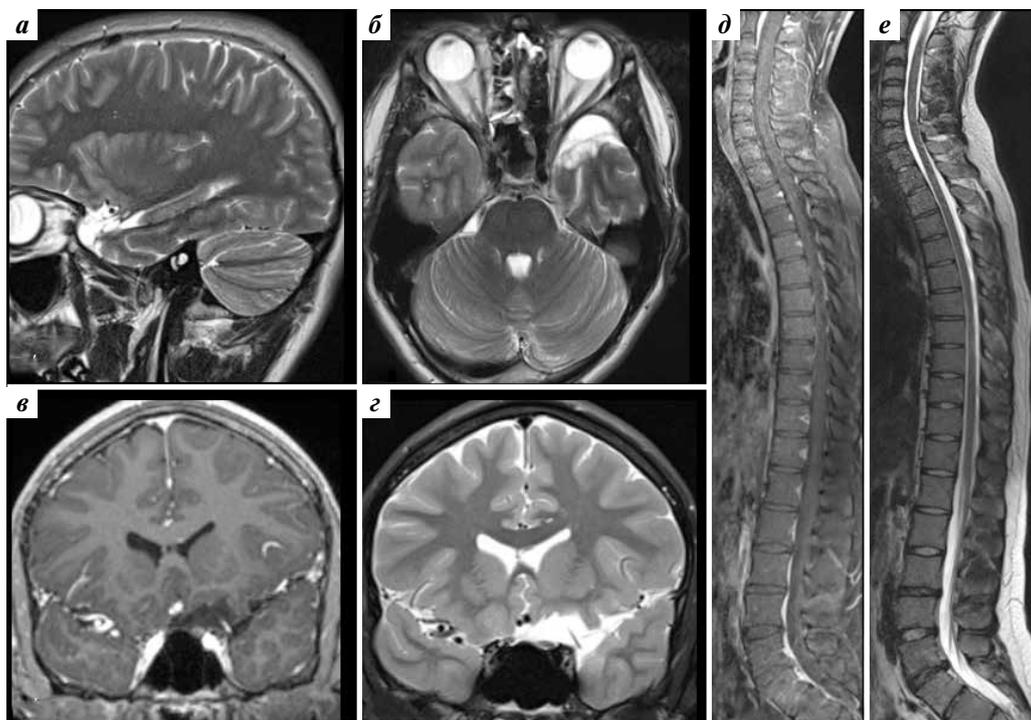


Рис. 4. Постоперационная магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и дообследование спинного мозга. Постоперационные изменения мезиальных отделов и переднего полюса левой височной доли после амигдалогиппокампэктомии и парциальной резекции височной доли (а, б). Ретроспективный анализ дооперационной МРТ демонстрирует деформацию субарахноидального, ликворного пространства базальных отделов левой лобной доли за счет возможного лептоменингеального распространения, не накапливающего контрастный препарат (в, г). Дообследование спинного мозга с контрастным усилением не выявило признаков лептоменингеального распространения по нейроаксису (д, е)

Fig. 4. Postoperative magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and additional examination of the spinal cord. Postoperative changes in the mesial parts and anterior pole of the left temporal lobe after amygdalohippocampotomy and partial resection of the temporal lobe (a, b). Retrospective analysis of preoperative MRI demonstrates deformation of the subarachnoid, cerebrospinal fluid space of the basal parts of the left frontal lobe, due to possible leptomeningeal spread, which does not accumulate the contrast agent (v, z). Additional examination of the spinal cord with contrast enhancement revealed no signs of leptomeningeal spread (d, e)

Как уже говорилось выше, DLGNT – нейронально-глиальная опухоль с наличием в своей структуре нейроцитомоподобных и глиальных компонентов, довольно редко встречающаяся, несмотря на то что она была описана в 1942 г. [5, 9]. До недавнего времени классическими критериями для этой опухоли являлись клинические симптомы, связанные с повышением внутричерепного давления или сдавлением спинного мозга, диффузные лептоменингеальные инфильтраты с распространением по нейроаксису при радиологическом исследовании и набор определенных молекулярно-генетических aberrаций [1, 6, 12].

Вместе с тем при анализе литературы обращает на себя внимание возрастающее число публикаций об обнаружении локальных DLGNT с благоприятным течением, у которых дебютным, а в некоторых случаях и единственным клиническим проявлением являлись эпилептические приступы. Поскольку морфологические признаки DLGNT неспецифичны, установление достоверного диагноза может быть особенно сложным при отсутствии типичной клинической картины и радиологических признаков лептоменингеальной диссеминации. Так, R. Arrau и соавт. (2020) представили интересные данные об обнаружении у молодых пациентов 2 внутримозговых новообразований, которые демонстрировали радиологическую и патоморфологическую картину нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности и были ошибочно расценены как диффузная глиома и ганглиоглиома. Диагноз DLGNT в обоих случаях был верифицирован после проведения молекулярно-генетического тестирования, в том числе анализа профиля метилирования ДНК, которое выявило типичные для опухоли aberrации и позволило установить принадлежность опухолей к соответствующему эпигенетическому классу [4, 10]. Особого внимания заслуживают наличие у обоих пациентов структурной эпилепсии при отсутствии значимого неврологического дефицита и благоприятное клиническое течение в постоперационном периоде [4]. Китайские исследователи в том же 2020 г. описали аналогичный случай молодого мужчины с эпилептическими приступами, у которого при обследовании была выявлена опухоль височной доли, расцененная как гранулематозное поражение с дифференциальным диагнозом лимфомы и болезни Розай–Дорфмана по данным МРТ. При проведении срочной биопсии был установлен гистологический диагноз глиомы с дифференциальным рядом метастатического поражения. При повторном патоморфологическом и молекулярно-генетическом исследовании результаты срочной биопсии были пересмотрены в пользу DLGNT на основании микроскопических признаков, результатов иммуногистохимического исследования и генетических aberrаций [13].

В случае с пациентом С. наличие интрапаренхиматозного компонента при минимальном лептоменингеальном поражении, специфичных для DNET мультикистозной структуры, локализации и эпилептической активности в зоне интереса также послужило триггером для установления неверного патоморфологического диагноза. Только при повторном патоморфологическом исследовании в сочетании с результатами молекулярно-генетического тестирования, имеющего значительно большую чувствительность, чем FISH, специалисты склонились к диагнозу DLGNT. При изучении различных отечественных и международных источников мы не нашли упоминаний об обнаружении локальной интрапаренхиматозной формы DLGNT головного мозга у пациентов детского возраста, таким образом, возможно, она описана впервые.

Случаи, описанные выше, включая и наше наблюдение, указывают на то, что DLGNT может возникать при отсутствии диффузной лептоменингеальной диссеминации как у детей, так и у взрослых, либо она может быть малых размеров и едва заметна при МРТ. В таких обстоятельствах особенно сложно установить этот диагноз, поскольку патологические признаки остаются неспецифичными и могут имитировать пилочитарную астроцитому, ганглиоглиому, олигодендроглиому, экстравентрикулярную нейроцитому, а также полиморфную нейроэпителиальную опухоль низкой степени злокачественности у молодых (polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young, PLNTY) [4]. Ранее в наших публикациях мы демонстрировали, что для опухолей группы LEAT не существует однозначно специфических, радиологических критериев. При определенных обстоятельствах глиомы могут имитировать МРТ-картину нейронально-глиальных опухолей, и, наоборот, «эпилептомы» могут мимикрировать под более агрессивные глиальные новообразования [2, 3]. В настоящее время данное предположение требует получения статистически значимого доказательства на большем числе пациентов. Но уже сейчас можно однозначно заметить, что радиологические критерии опухолей группы LEAT требуют проведения ревизии с целью выработки общих принципов визуализации (рис. 5).

Учитывая, что до недавнего времени основным радиологическим критерием DLGNT было диффузное, как правило, контрастположительное, лептоменингеальное распространение опухоли по нейроаксису, и только в последнее время участились случаи обнаружения атипичных форм, мы считаем, что преждевременно говорить об устоявшихся диагностических критериях этой редкой опухоли. Мы присоединяемся к малому числу авторов, которые считают, что ввиду редкой встречаемости данной опухоли специалисты все еще недостаточно осведомлены об ее клинических,

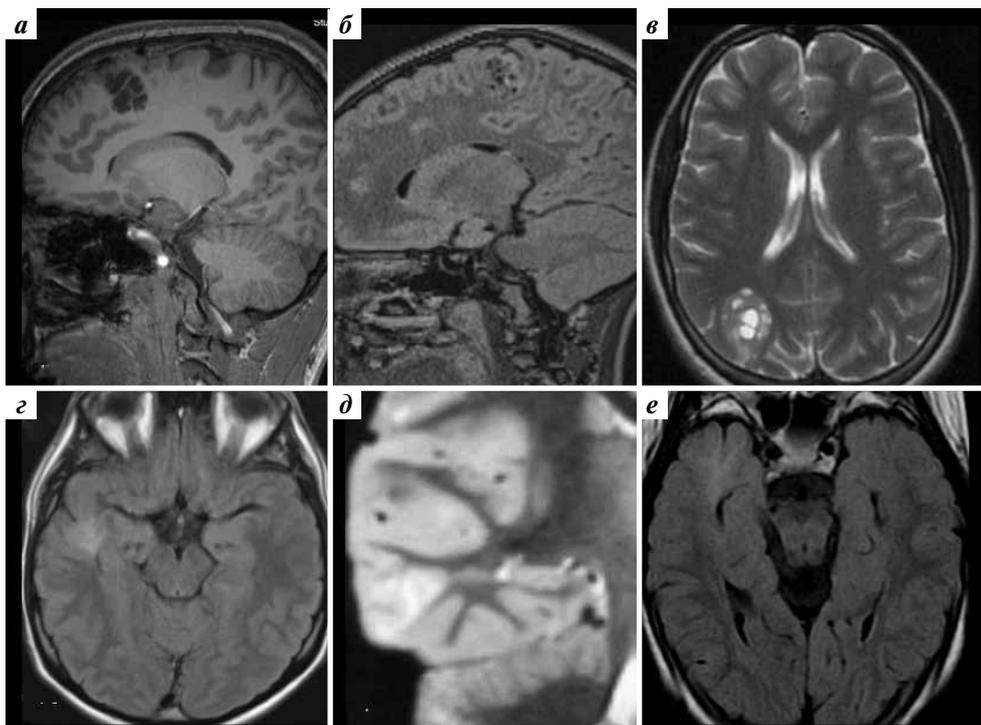


Рис. 5. Радиологические парадоксы новообразований группы опухолей, ассоциированных с эпилепсией (LEAT), при сопоставлении с результатами патоморфологического диагноза. Мультикистозная структура (“soap-bubble pattern”), «высокоспецифичная» для дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли (DNET) по данным магнитно-резонансной томографии, встречается и у других опухолей группы LEAT: DNET (а), полиморфной нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности у молодых (PLNTY) (б) и ганглиogliомы (в). Диффузная (диспластическая) структура и «трансмантийный» признак (псевдотрансмантийный), описанные при DNET, также могут с различной частотой наблюдаться у эпилептогенных опухолей: ганглиogliомы (г), PLNTY (д), DNET (е)

Fig. 5. Radiological paradoxes of tumors of the long-term epilepsy associated tumors (LEAT) group when compared with the results of pathomorphological diagnosis. The multicystic structure (“soap-bubble pattern”), “highly specific” for dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET) according to magnetic resonance imaging, is also found in other tumors of the LEAT group: DNET (a), polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY) (б) and ganglioglioma (в). The diffuse (dysplastic) structure and “transmantle” sign (pseudotransmantle) described in DNET, can also, with varying frequency, be observed in epileptogenic tumors: ganglioglioma (г), PLNTY (д), DNET (е)

радиологических, патоморфологических и молекулярно-генетических особенностях. По всей видимости, локальные DLGNT при определенных обстоятельствах (субтотальная резекция, некорректное предоставление материала для патоморфологического исследования, отсутствие возможностей для молекулярно-генетического тестирования) могут быть расценены как иные нейроэпителиальные опухоли с олигодендроглионоподобным компонентом. Помимо этого, результаты МРТ, основанные на устаревших критериях, могут дать ложноположительные основания для ошибочной интерпретации гистологической принадлежности эпилептогенного субстрата. Совокупность данных факторов может существенно повлиять на тактику постоперационного ведения таких пациентов с возможными неблагоприятными последствиями в отдаленной перспективе.

Таким образом, локальная интрапаренхиматозная форма DLGNT обладает свойствами опухолей группы LEAT, может встречаться у пациентов детского возраста,

проявляя себя только эпилептическими приступами при отсутствии значимого неврологического дефицита. Также, учитывая представленный нами случай и основываясь на данных литературы, мы предполагаем, что многие случаи локальных DLGNT могли быть неверно интерпретированы как опухоли группы LEAT при типичных клинико-радиологических особенностях и стандартном патоморфологическом исследовании, проведенном вне специализированных центров. В настоящее время, учитывая все большую доступность новейших сверхвысокопольных томографов, молекулярно-генетического исследования в дополнение к классическому патоморфологическому установлению диагноза, возможно увеличение частоты встречаемости локальной формы DLGNT без обширной лептоменингеальной диссеминации. Это предположение может служить поводом рассматривать кандидатуру локальной DLGNT для включения в группу опухолей группы LEAT.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиахметова Э.Ф., Папуша Л.И., Артемов А.В. и др. Диффузная леptomeningeальная глионеуральная опухоль у детей: МРТ и молекулярно-генетические характеристики, клинические особенности и исход заболевания. Описание 4 клинических случаев. *Российский биотерапевтический журнал* 2021;20(1):42–55. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-42-55
Valiakhmetova E.F., Papusha L.I., Artemov A.V. et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor in children: MR characteristics, clinical features and outcome. Four clinical cases. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2021;20(1): 42–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-42-55
2. Медведева Н.А., Халилов В.С., Кисляков А.Н. и др. Атипичные результаты МР-перфузии при диагностике опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с долгосрочной эпилепсией. *REJR* 2022;12(3):94–108. DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-3-94-108
Medvedeva N.A., Khalilov V.S., Kislyakov A.N. et al. Atypical results of MR-perfusion in the diagnosis of long-term epilepsy associated tumors. *REJR* 2022;12(3):94–108. (In Russ.). DOI: 10.21569/2222-7415-2022-12-3-94-108
3. Халилов В.С., Холин А.А., Кисляков А.Н. и др. Нейрорадиологические и патоморфологические особенности опухолей, ассоциированных с эпилепсией. Лучевая диагностика и терапия 2021;12(2):7–21. DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-2-7-21.
Khalilov V.S., Kholin A.A., Kislyakov A.N. et al. Neuroradiological and pathomorphological features of epilepsy associated brain tumors. *Luhevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy* 2021;12(2):7–21. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-2-7-21
4. Appay R., Pages M., Colin C. et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor: A double misnomer? A report of two cases. *Acta Neuropathol Commun* 2020;8:95. DOI: 10.1186/s40478-020-00978-7
5. Beck D.J.K., Russel D.S. Oligodendrogliomatosis of the cerebrospinal pathway. *Brain* 1942;65:352–72.
6. Cambuzzi E., Medeiros M.S., Cardoso C.E. et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor in an 8-year-old girl: Case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2023;39(1):301–5. DOI: 10.1007/s00381-022-05625-1
7. Cheng W., He L., Zhu J. et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor without KIAA1549-BRAF fusion and lp detection: A case report and review of literature. *Childs Nerv Syst* 2022;38:279–85. DOI: 10.1007/s00381-021-05426-y
8. Deng M.Y., Sill M., Chiang J. et al. Molecularly defined diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) comprises two subgroups with distinct clinical and genetic features. *Acta Neuropathol* 2018;2(136):239–53. DOI: 10.1007/s00401-018-1865-4
9. Kang J.H., Buckley A.F., Nagpal S. et al. A diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor without diffuse leptomeningeal involvement: Detailed molecular and clinical characterization. *J Neuropathol Exp Neurol* 2018;77(9):751–6. DOI: 10.1093/jnen/nly053
10. Louis D.N., Wesseling P., Aldape K. et al. cIMPACT-NOW update 6: New entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2020;30:844–56. DOI: 10.1111/bpa.12832
11. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neurooncology* 2021;23:1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
12. Rodriguez F.J., Perry A., Rosenblum M.K. et al. Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: A distinctive clinicopathologic entity. *Acta Neuropathol* 2012;124(5):627–41. DOI: 10.1007/s00401-012-1037-x
13. Xu H., Chen F., Zhu H. et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor in a Chinese adult: A novel case report and review of literature. *Acta Neurol Belg* 2020;120(2):247–56. DOI: 10.1007/s13760-019-01262-9

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Халилов / V.S. Khalilov: <https://orcid.org/0000-0001-5696-5029>
 А.А. Холин / A.A. Kholin: <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>
 А.Н. Кисляков / A.N. Kislyakov: <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>
 Н.А. Медведева / N.A. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-2371-5661>
 У.А. Кукота / U.A. Kukota: <https://orcid.org/0000-0002-1640-1808>
 А.С. Шаповалов / A.S. Shapovalov: <https://orcid.org/0000-0002-2357-1653>
 А.Е. Друй / A.E. Druy: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

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. Родители ребенка не возражают против публикации данных из истории болезни ребенка.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The child's parents do not object to the publication of data from the child's disease history.

Статья поступила: 12.02.2024. **Принята к публикации:** 20.05.2024.
Article submitted: 12.02.2024. **Accepted for publication:** 20.05.2024.

Синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа. Описание клинического случая

Г.С. Голосная¹, О.Н. Красноруцкая², Н.А. Ермоленко¹, В.Л. Ефимова³, Т.А. Ларионова⁴, Д.М. Субботин⁵, Д.А. Феклистов⁶, М.Д. Тысячина⁷

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

²кафедра поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 394036 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

³кафедра возрастной психологии и педагогики семьи ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»; Россия, 191186 Санкт-Петербург, Набережная реки Мойки, 48;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117292 Москва, ул. Вавилова, 61, стр. 2;

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁶Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

⁷ООО «КДЭП», клиника «Epihelp»; Россия, 117218 Москва, ул. Новочеремушкинская, 23, корп. 2

Контакты: Галина Станиславовна Голосная ggolosnaya@yandex.ru

Этиология детского церебрального паралича у детей с внутриутробной гипотрофией при рождении и задержкой развития часто объясняется влиянием хронической внутриутробной гипоксии. Однако у детей с гипотонией и задержкой развития необходимо проведение генетического обследования.

Цель публикации – клиническое описание случая митохондриального заболевания, обусловленного мутациями в гене *FBXL4*, и определение основных критериев для диагностики синдромов истощения митохондриальной ДНК (мтДНК) в раннем детском возрасте.

Синдром истощения мтДНК 13-го типа вызван мутациями в гене *FBXL4*, локализованном в локусе 6q16.1–q16.27. Впервые данное нарушение описали в 2013 г. Р.Е. Воппен и Х. Гаї независимо друг от друга. Синдромы истощения мтДНК представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу и вызванных мутациями в генах, поддерживающих биогенез и целостность мтДНК.

Энцефаломиопатический синдром истощения мтДНК 13-го типа (MTDPS13) (OMIM: 615471) – чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное биаллельными мутациями в гене *FBXL4* (MIM: 605654), с предполагаемой распространенностью 1 случай на 100–400 тыс. новорожденных. Характерно начало заболевания в неонатальном периоде, при этом у 75 % пациентов симптомы проявляются к 3-месячному возрасту. В большинстве случаев синдром истощения мтДНК 13-го типа манифестирует в раннем неонатальном периоде, однако описаны наблюдения более поздней манифестации в возрасте до 24 мес. Заболевание характеризуется энцефалопатией, гипотонией, лактат-ацидозом, выраженной задержкой развития и изменениями в области базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Энцефаломиопатия, связанная с *FBXL4*, представляет собой мультисистемное заболевание, поражающее в основном центральную нервную систему, сердце и печень. Характерны такие клинические проявления, как лактоацидемия, задержка развития и генерализованная гипотония, а также нарушения питания и задержка роста. У некоторых пациентов были выявлены различные отличительные черты лица, включая выступающий лоб, синусообразные складки, густые брови, длинные ресницы, эпикантус, короткие глазные щели, гипертелоризм, широкую и вдавленную переносицу, длинный и гладкий желобок, тонкую кинюварь верхней губы и низко посаженные уши.

Прогноз крайне неблагоприятный, большинство детей умирают в первые 4 года жизни. Около половины пациентов страдают микроцефалией и гипераммониемией. Исход заболевания вариабельный, о летальном исходе сообщалось в 30 % случаев; в среднем смерть наступала в возрасте 3 лет (медиана – 2 года).

Установление диагноза заболевания имеет большую значимость для медико-генетического консультирования и возможной пренатальной диагностики.

Ключевые слова: митохондриальные заболевания, синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа, детский церебральный паралич, задержка развития

Для цитирования: Голосная Г.С., Красноручская О.Н., Ермоленко Н.А. и др. Синдром истощения митохондриальной ДНК 13-го типа. Описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):72–9.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-72-79>

Mitochondrial DNA depletion syndrome 13. A case report

G.S. Golosnaya¹, O.N. Krasnorutskaya², N.A. Ermolenko¹, V.L. Efimova³, T.A. Larionova⁴, D.M. Subbotin⁵, D.A. Feklistov⁶, M.D. Tsyachina⁷

¹Department of Neurology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

²Department of Polyclinic Pediatrics, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia;

³Department of Age Psychology and Family Pedagogy, A.I. Herzen Russian State Pedagogical University; 48 Naberezhnaya Reki Moyki, Saint Petersburg 191186, Russia;

⁴V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Build. 2, 61 Vavilova St., Moscow 117292, Russia;

⁵Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁶Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

⁷Medical Center “Consultative and diagnostic epileptological care”, “Epihelp” Clinic; Build. 2, 23 Novocheremushkinskaya St., Moscow 117218, Russia

Contacts: Galina Stanislavovna Golosnaya ggolosnaya@yandex.ru

The etiology of cerebral palsy in children with intrauterine hypotrophy at birth and developmental delay is often explained by chronic intrauterine hypoxia. However, children with muscle hypotonia and developmental delay require genetic examination. The aim of this study is to report a case of mitochondrial disease caused by *FBXL4* gene mutations and to identify main diagnostic criteria for mitochondrial DNA (mtDNA) depletion syndromes (MDS) in early childhood.

Mitochondrial DNA depletion syndrome-13 is associated with *FBXL4* gene mutations located in the 6q16.1–q16.27 locus. This disorder was first described in 2013 by P.E. Bonnen and X. Gai independently. MDS are a clinically and genetically heterogeneous group of diseases inherited by an autosomal recessive type and caused by mutations in genes that support the biogenesis and integrity of mtDNA.

Encephalomyopathic mtDNA depletion syndrome-13 (MTDPS13) (OMIM: 615471) is an exceedingly rare autosomal recessive disease caused by biallelic mutations in the *FBXL4* gene (MIM: 605654) with an estimated prevalence of 1 case per 100,000–400,000 newborns. The disease onset is usually observed in the neonatal period; 75 % of patients develop symptoms by the age of 3 months. In the majority of cases, mtDNA depletion syndrome-13 manifests itself in the early neonatal period; however, in some patients, the disease onset was registered by the age of 24 months. The disease is characterized by encephalopathy, hypotension, lactic acidosis, severe developmental delay, and changes in the area of basal ganglia revealed by magnetic resonance imaging of the brain. *FBXL4*-related encephalomyopathy is a multisystem disease primarily affecting the central nervous system, heart, and liver. It is characterized by different clinical manifestations such as lactic acidosis, developmental delay, generalized hypotension, nutritional disorders, and growth retardation. Some patients demonstrate specific facial features, including prominent forehead, sinus-shaped folds, thick eyebrows, long eyelashes, epicanthus, short eye slits, hypertelorism, wide and depressed nose bridge, long and smooth labial groove, thin upper lip, and low-set ears.

The disease prognosis is extremely poor; most children die before the age of 4 years. Approximately half of the patients suffer from microcephaly and hyperammonemia. The outcome varies; death was reported in 30 % of cases. Mean time to death was 3 years (median – 2 years).

The diagnosis is crucial for medical and genetic counseling and possible prenatal diagnosis.

Keywords: mitochondrial diseases, mitochondrial DNA depletion syndrome-13, cerebral palsy, developmental delay

For citation: Golosnaya G.S., Krasnorutskaya O.N., Ermolenko N.A. et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome 13. A case report. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):72–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-72-79>

Этиология детского церебрального паралича у детей с внутриутробной гипотрофией при рождении и задержкой развития часто объясняется влиянием хронической внутриутробной гипоксии. Однако у де-

тей с гипотонией и задержкой развития необходимо проведение генетического обследования.

Синдром истощения митохондриальной ДНК (мтДНК) 13-го типа вызван мутациями в гене *FBXL4*,

локализованном в локусе 6q16.1–q16.27 [7, 8, 10, 11, 13, 15, 30]. Впервые данное нарушение описали в 2013 г. P.E. Vonnen и X. Gai независимо друг от друга [10, 16]. Синдромы истощения мтДНК представляют собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу и вызванных мутациями в генах, поддерживающих биогенез и целостность мтДНК [9]. При таких нарушениях происходит снижение числа копий мтДНК в пораженных тканях без ее структурного повреждения. Клинически выделяют 3 формы заболеваний, связанных со снижением копийности мтДНК: энцефаломиопатическую, миопатическую и гепатоцеребральную. Известно 20 генов, мутации которых приводят к развитию синдромов истощения мтДНК: *ABAT*, *AGK*, *C10ORF2 (TWINKLE)*, *DGUOK*, *DNA2*, *FBXL4*, *MFN2*, *MGME1*, *MPV17*, *OPA1*, *POLG*, *POLG2*, *RNASEH1*, *RRM2B*, *SLC25A4*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *TFAM*, *TK2*, *TYMP*. В Российской Федерации в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (МГНЦ) у 36 пациентов были диагностированы синдромы истощения мтДНК с мутациями в генах *POLG* и *TWINKLE* (энцефаломиопатическая и гепатоцеребральная формы), *DGUOK* и *MPV17* (гепатоцеребральная форма), что составило существенную долю от всех ранних форм митохондриальных заболеваний [1, 4–6]. Энцефаломиопатический синдром истощения мтДНК (mitochondrial DNA depletion syndrome 13, encephalomyopathic type, MTDPS13) (OMIM: 615471) – чрезвычайно редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное биаллельными мутациями в гене *FBXL4* (MIM: 605654), с предполагаемой распространенностью 1 случай на 100–400 тыс. новорожденных. Характерно начало заболевания в неонатальном периоде, при этом у 75 % пациентов симптомы проявляются к 3-месячному возрасту. В большинстве случаев синдром истощения мтДНК 13-го типа манифестирует в раннем неонатальном периоде, однако описаны наблюдения более поздней манифестации в возрасте до 24 мес. Заболевание характеризуется энцефалопатией, гипотонией, лактат-ацидозом, выраженной задержкой развития и изменениями в области базальных ганглиев по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. Энцефаломиопатия, связанная с *FBXL4*, представляет собой мультисистемное заболевание, поражающее в основном центральную нервную систему, сердце и печень. Характерны такие проявления заболевания, как лактоацидемия, задержка развития и генерализованная гипотония, а также нарушения питания и задержка роста. В ряде случаев выявлены особенности строения лица, включая выступающий лоб, синусообразные складки, густые брови, длинные ресницы, эпикантус, короткие глазные щели, гипер-

телоризм, широкую и вдавленную переносицу, длинный и гладкий желобок, тонкую киноварь верхней губы и низко посаженные уши [14]. По данным M. Huemer и соавт. [19, 26], у пациентов с мутациями в гене *FBXL4* отмечаются такие фенотипические признаки, как узкое и длинное лицо, выступающий лоб, густые брови, узкие глазные щели, широкая переносица, седловидный нос. Прогноз крайне неблагоприятный, большинство детей умирают в первые 4 года жизни. Около половины пациентов страдают микроцефалией и гипераммониемией. Исход заболевания вариabельный, о летальном исходе сообщалось в 30 % случаев; в среднем смерть наступала в возрасте 3 лет (медиана – 2 года) [17, 20, 22, 24]. В настоящее время в мире описано 26 клинических наблюдений.

Ген *FBXL4* кодирует белок (F-box and leucine-rich repeat 4 protein), являющийся одной из субъединиц убиквитинпротеинлигазного комплекса, который играет важную роль в процессе разрушения дефектных белков в клетке, в том числе в митохондриях [12, 18, 19]. Точная функция данного белка неизвестна, но на культурах клеток было показано, что в поврежденных митохондриях снижается синтез АТФ и нарушается репликация мтДНК, что в конечном итоге приводит к снижению числа ее копий в тканях и нарушению работы дыхательной цепи митохондрий [21, 23, 27, 28]. Установление диагноза заболевания имеет большую значимость для медико-генетического консультирования и возможной пренатальной диагностики.

Цель данной публикации – клиническое описание первого российского случая митохондриального заболевания, обусловленного мутациями в гене *FBXL4*, и определение основных критериев для диагностики синдромов истощения мтДНК в раннем детском возрасте.

Приводим клиническое наблюдение пациентки с синдромом истощения мтДНК 13-го (энцефаломиопатического) типа.

Клинический случай

Анамнез. Девочка от 2-й (естественно наступившей) беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре; диагностирован синдром задержки развития плода с 30-й недели гестации. Роды 2-е, физиологические, на 41-й неделе. При рождении масса тела 2770 г, длина тела 55 см, окружность головы 34 см, окружность грудной клетки 31 см, оценка по шкале Апгар – 8/8; закричала сразу, грудь взяла, сосала хорошо. Переведена в отделение патологии новорожденных в связи с затянувшейся желтухой новорожденных, получала фототерапию. Выписана домой на 14-е сутки жизни. Наблюдалась неврологом с возраста 1 мес жизни. Отмечались выраженная мышечная гипотония, задержка темпа моторного развития. Развитие до года: голову держит с 2 мес, сидит с 1 года, самостоятельная ходьба с 1 года 7 мес. Получа-

ла курсы массажа, ноотропные препараты с положительным эффектом. За период наблюдения проводилось обследование офтальмолога в декретированные сроки — патологии не выявлено.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в возрасте 3 мес: во сне регистрируются единичные разряды региональной эпилептиформной активности в виде одиночных комплексов острая—медленная волна в левой височной области. В дальнейшем при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга в динамике в возрасте 1 года 6 мес, 2 лет эпилептиформной активности зарегистрировано не было.

При осмотре в возрасте 2,5 года: сохраняется неуверенная походка, девочка ходит самостоятельно, широко расставляя ноги. Говорит отдельные слова. Со слов родителей, ребенок понимает обращенную речь, выполняет простые команды. Судорожные приступы не отмечались. Зрение и слух сохранены. Пользуется ложкой, жует хорошо. Помогает одеваться. Динамика развития медленно-положительная. Эпизодов регресса навыков мать не отмечает. Задержка речевого развития отмечена с возраста 1 года 3 мес.

Консультация невролога. Детский церебральный паралич. Атаксический церебральный паралич. GMFCS II. Темповая задержка моторного развития. Задержка речевого развития.

Результаты исследований. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в возрасте 2,5 года: эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Биохимический анализ крови: уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, общего билирубина, щелочной фосфатазы в пределах нормы, аммиак крови — 58 мкмоль/л (норма — 21–50 мкмоль/л); лактат — 4,0 ммоль/л, после нагрузки — 6,6 ммоль/л.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: картина асимметричной вентрикуломегалии, признаки субэпендимальных псевдокист боковых желудочков. Признаки изменений структур задней черепной ямки из спектра Денди—Уокера (вероятна гипоплазия мозжечка, асимметричная вентрикуломегалия).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: без патологии. Ультразвуковое исследование почек: асимметрия размеров почек.

Эхокардиография: без особенностей.

Консультация ортопеда (в возрасте 2 лет). В сфере опорно-двигательного аппарата при первичном осмотре предъявлялись жалобы на шаткость походки, ходьбу при поддержке за одну руку. В ортопедическом статусе отмечалось нарушение осанки в виде кифоза в положении сидя с низкой фиксацией углов лопаток, что может быть связано с пониженным тонусом мышц спины. Отмечалось отклонение голени от средней оси на 5°. При сохранном объеме движений в суставах верхних и нижних конечностей с выраженной наружноротационной гипермобиль-

ностью в тазобедренных суставах справа и слева (ротация до 90° при норме 50° [3]) отмечалось изолированное ограничение разгибания в правом коленном суставе с дефицитом в 10° и изменением показателя подколенного угла до 30° в сравнении с подколенным углом 0° слева, что может указывать на ретракцию задней группы мышц правого бедра [25, 29]. Под нагрузкой отмечалось вальгусное отклонение пяточных костей с углом 16° (при норме не более 6° [3]), свободно центрировавшееся пассивно. На момент осмотра ходьба была возможна при поддержке за одну руку, походка неустойчивая, с расширенной базой, с выраженными атаксическими элементами. В опорную фазу разгибания в правом коленном суставе не происходило, что указывает на фиксированный характер контрактуры. В фазе выноса сгибание в коленном суставе отсутствовало, вынос ноги происходил через отведение.

По данным рентгенографии тазобедренных суставов (от ноября 2022 г.) определялись головки бедренных костей в латеропозиции, больше слева. Данные представлены в табл. 1.

Таким образом, рентгенологическая картина соответствует подвывиху головки левой бедренной кости с признаками ацетабулярной дисплазии слева.

Для оценки нарастания изменений в левом тазобедренном суставе была рекомендована контрольная рентгенография. Данные представлены в табл. 2.

Таким образом, у пациентки за период наблюдения проявления подвывиха купировались, однако сохраняются признаки ацетабулярной дисплазии слева.

Консультация логопеда (в 2,5 года). Задержка речевого развития. Обращенную речь понимает на бытовом уровне. В самостоятельной речи однословные высказывания, лексикон не соответствует возрасту, фразовая речь не сформирована, гипотония мышц речевого аппарата.

Консультация генетика (октябрь 2023 г.). Причина консультации: атаксия. При осмотре: реакция на осмотр спокойная. Произносит отдельные слова. Битемпоральное сужение. Низко посаженные диспластичные ушные раковины с гипоплазированной мочкой. Высокий лоб. Несколько запавшая широкая переносица, двусторонний эпикант. Высокое небо. Уменьшенная нижняя челюсть. Инвертированные соски. Пупочная грыжа. Клинодактилия 5 пальцев кистей и плосковальгусные стопы. Сколиоз. Походка на широкой основе, неуверенная. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии.

Генеалогический анамнез. Пробанд — девочка в возрасте 2 года 5 мес, старший брат здоров. Брак родителей некровнородственный. Национальная принадлежность: русские. Первый случай в семье. Жалобы: неуверенная походка, задержка речевого развития.

Результаты генетических исследований. Скрининг-тесты на лизосомные болезни накопления (ЛБН) (определение активности лизосомных ферментов бета-D-глюкози-

Таблица 1. Данные рентгенографии тазобедренных суставов

Table 1. Findings of hip joint X-ray

Показатель Parameter	Справа Right	Слева Left	Комментарий Comment
Костный край вертлужной впадины Bony edge of the acetabulum	Закруглен Rounded	Закруглен Rounded	—
Дуга Shenton–Menard Shenton–Menard line	Нарушена Impaired	Нарушена Impaired	—
Дуга Calve Calve line	Не нарушена Normal	Нарушена Impaired	—
Ацетабулярный индекс, градусы Acetabular index, degrees	22	29	При норме у новорожденно-го ребенка 25–29° [2] Normal: 25–29° in a newborn [2]
Шеечно-диафизарный угол, проекционный, градусы Projected cervico-diaphyseal angle, degrees	152	156	—
Индекс экстррузии головки бедренной кости, % Femoral head extrusion index, %	24	42	При норме <33 % [20] Normal: <33 % [20]
Угол вертикального соответствия, градусы Sharp angle, degrees	53	53	При норме 85–90° [3] Normal: 85–90° [3]

Таблица 2. Данные рентгенографии тазобедренных суставов в динамике

Table 2. Findings of hip joint X-ray in dynamics

Показатель Parameter	Справа Right			Слева Left			Комментарий Comment
	Первично Primary	Повторно Second time	Δ	Первично Primary	Повторно Second time	Δ	
Костный край вертлужной впадины Bony edge of the acetabulum	Закруглен Rounded	Угловой Angular	—	Закруглен Rounded	Угловой Angular	—	—
Дуга Shenton–Menard Shenton–Menard line	Нарушена Impaired	Нарушена Impaired	—	Нарушена Impaired	Нарушена Impaired	—	—
Дуга Calve Calve line	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal	—	Нарушена Impaired	Не нарушена Normal	—	—
Ацетабулярный индекс, градусы Acetabular index, degrees	22	20	2	29	26	3	При норме у новорожденного ребенка 25–29° Normal: 25–29° in a newborn
Шеечно-диафизарный угол, проекционный, градусы Projected cervico-diaphyseal angle, degrees	152	147	5	156	144	12	—
Индекс экстррузии головки бедренной кости, % Femoral head extrusion index, %	24	18	6	42	28	14	При норме <33 % Normal: <33 %
Угол вертикального соответствия, градусы Sharp angle, degrees	53	66	13	53	60	7	При норме 85–90° Normal: 85–90°

дазы, альфа-D-глюкозидазы, альфа-L-идуронидазы, сфингомиелиназы, галактоцереброзидазы, альфа-галактозидазы в пятнах высушенной крови) (МГНЦ): активность измеренных лизосомных ферментов в пределах референсных значений.

Скрининг-тесты на ЛБН-3 (определение активности лизосомных ферментов идуронат-2-сульфатазы (мукополисахаридоз (МПС) II типа), N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидазы (МПС ШВ), N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатазы (МПС IVA), арилсульфатазы В (МПС VI), трипептида в пятнах высушенной крови) (МГНЦ): активность измеренных лизосомных ферментов в пределах референсных значений.

Полное секвенирование генома («Геномед», 2023 г.): в гене *FBXL4* выявлено 2 патогенных варианта: с.627_633delAAATAGT (p.Asn210fs) и с.64C>Tр.Arg22*. Патогенные варианты в гомозиготном, компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *FBXL4* ассоциированы с энцефаломиопатическим синдромом истощения мтДНК, тип наследования — аутосомно-рецессивный. Обнаруженные гетерозиготные варианты в транс-положении могут быть причиной заболевания. Рекомендуются сопоставление фенотипа пациента с фенотипом заболеваний, ассоциированных с геном, и обследование родителей для установления происхождения варианта (de novo/наследуемый).

Результаты исследований, проведенных в МГНЦ. Комплексный анализ патогенности выявленной методом массового параллельного секвенирования мутации для ядерной семьи: методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру проведен поиск вариантов *FBXL4* (NM_012160.4):с.64C>T р.(Arg22Ter) и *FBXL4* (NM_012160.4):с.627_633delр.(Asn210LeufsTer9). Выявлены патогенные варианты с.64C>T и с.627_633del в компаунд-гетерозиготном состоянии. У отца выявлен патогенный вариант с.627_633del в гетерозиготном состоянии. У матери выявлен патогенный вариант с.64C>T в гетерозиготном состоянии. У брата изменений нуклеотидной последовательности не выявлено.

Заключительный диагноз: синдром истощения мтДНК (энцефаломиопатический тип), ассоциирован-

ный с патогенными вариантами гена *FBXL4* (OMIM: 615471; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: E88.8), тип наследования — аутосомно-рецессивный. Диагноз подтвержден на основании данных анамнеза, осмотра, клинического, лабораторных, инструментальных, молекулярно-генетических исследований.

Риск повторного рождения ребенка с данным заболеванием у родителей пробанда в этом браке составляет 25% (категория высокого генетического риска) при каждой беременности вне зависимости от пола ребенка.

Теоретический генетический риск для потомства пробанда в случае, если будущий партнер окажется носителем патогенных вариантов в гене *FBXL4*, высокий — 50%. При отсутствии носительства у партнера все дети будут здоровыми носителями (рекомендуется консультация врача-генетика при планировании беременности).

Возможна пренатальная диагностика на выявленные варианты в гене *FBXL4*.

Дородовая диагностика осуществляется путем ДНК-анализа материала плода на носительство данной замены. Биопсия хориона выполняется на сроке 10–12 нед гестации, амниоцентез — на сроке 15–18 нед гестации. Возможно проведение исследования материала эмбрионов методом преимплантационного генетического тестирования в рамках протокола экстракорпорального оплодотворения.

Общий прогноз зависит от тяжести симптомов.

Таким образом, мы представили случай редкого генетического заболевания — синдрома истощения мтДНК 13-го типа с манифестацией на 1-м месяце жизни. Клиническая симптоматика — выраженная гипотония и задержка развития — требовала детального обследования для уточнения причин. В настоящее время патогенетического лечения для выявленной патологии не существует. Подтверждение диагноза важно для семьи пациента как с целью определения прогноза для ребенка, так и для расчета репродуктивных рисков семьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дегтярева А.В., Степанова Е.В., Иткис Ю.С. и др. Клиническое наблюдение пациента с синдромом истощения митохондриальной ДНК. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017;62(5):55–62.
Degtyareva A.V., Stepanova E.V., Itkis Yu.S. et al. Mitochondrial DNA depletion syndrome: a case report. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2017;62(5):55–62. (In Russ.).
2. Малахов О.А., Морозов А.К., Огарев Е.В., Косова И.А. Развитие тазобедренного сустава у детей и подростков (экспериментальное анатомо-рентгенологическое исследование). Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 2002;9(3):70–5.
Malakhov O.A., Morozov A.K., Ogarev E.V., Kosova I.A. Hip joint development in children and adolescents (experimental anatomical and X-ray examination). Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova = N.N. Pirogov Bulletin of Traumatology and Orthopedics 2002;9(3):70–5. (In Russ.).
3. Маркс В.О. Ортопедическая диагностика (руководство-справочник). Мн.: Наука и техника, 1978. 512 с.
Marks V.O. Orthopedic diagnostics (tutorial). Minsk: Science and technology, 1978. 512 p. (In Russ.).
4. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Цыганкова П.Г., Абрикува А.В. Клинический полиморфизм митохондриальных энцефаломиопатий, обусловленных мутациями гена полимеразы гамма.

- Российский вестник перинатологии и педиатрии 2012;57(4–2):54–61.
- Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Tsygankova P.G., Abrukova A.V. Clinical polymorphism of mitochondrial encephalomyopathies caused by *POLG* mutations. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2012;57(4–2):54–61. (In Russ.).
5. Николаева Е.А. Диагностика и профилактика ядерно-кодируемых митохондриальных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014;59(2):19–28. Nikolaeva E.A. Diagnosis and prevention of nuclear-encoded mitochondrial diseases in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2014;59(2):19–28. (In Russ.).
 6. Студеникин В.М., Глоба О.В. Митохондриальная патология у детей. Лечащий врач 2016;(1):32–5. Studenikin V.M., Globa O.V. Mitochondrial pathology in children. Lechashchiy vrach = Physician 2016;(1):32–5. (In Russ.).
 7. Antoun G., McBride S., Vanstone J. et al. Detailed biochemical and bioenergetic characterization of *FBXL4*-related encephalomyopathic mitochondrial DNA depletion. JIMD Rep 2016;27:1–9. DOI: 10.1007/8904_2015_491
 8. Bannwarth S., Procaccio V., Lebre A.S. et al. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. J Med Genet 2013;50:704–14. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101604
 9. Baroy T., Pedurupillay C., Blikrud Y. et al. A novel mutation in *FBXL4* in a Norwegian child with encephalomyopathic mitochondrial DNA depletion syndrome 13. Eur J Med Genet 2016;59:342–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.05.005
 10. Bonnen P.E., Yarham J.W., Besse A. et al. Mutations in *FBXL4* cause mitochondrial encephalopathy and a disorder of mitochondrial DNA maintenance. Am J Hum Genet 2013;93:471–81. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.07.017
 11. Chinnery P.F., Elliott H.R., Hudson G. et al. Epigenetics, epidemiology and mitochondrial DNA diseases. Int J Epidemiol 2012;41(1):177–87. DOI: 10.1093/ije/dyr232
 12. Davis R., Liang C., Edema-Hildebrand F. et al. Fibroblast growth factor 21 is a sensitive biomarker of mitochondrial disease. Am Acad Neurol 2013;81:1819–26. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436068.43384.ef
 13. Debray F.G., Lambert M., Mitchell G.A. Disorders of mitochondrial function. Curr Opin Pediatr 208;20:471–82. DOI: 10.1097/MOP.0b013e328306ebb6
 14. El-Hattab A.W., Craigen W.J., Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects. Biochim Biophys Acta 2017;1863(6):1539–55. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.02.017
 15. El-Hattab Ayman W., Fernando Scaglia. Mitochondrial DNA depletion syndromes: Review and updates of genetic basis, manifestations, and therapeutic options. Neurotherapeutics 2013;10(2):186–98. DOI: 10.1007/s13311-013-0177-6
 16. Gai X., Ghezzi D., Johnson M.A. et al. Mutations in *FBXL4*, encoding a mitochondrial protein, cause early-onset mitochondrial encephalomyopathy. Am J Hum Genet 2013;93:482–95.
 17. Gold D.R., Cohen B.H. Treatment of mitochondrial cytopathies. Semin Neurol 2001;21:309–25. DOI: 10.1055/s-2001-17948
 18. Honzik T., Tesarova M., Magner M. et al. Neonatal onset of mitochondrial disorders in 129 patients: Clinical and laboratory characteristics and a new approach to diagnosis. J Inherit Metab Dis 2012;35:749–59.
 19. Huemer M., Karall D., Schossig A., Abdenur J.E. Clinical, morphological, biochemical, imaging and outcome parameters in 21 individuals with mitochondrial maintenance defect related to *FBXL4* mutations. J Inherit Metab Dis 2015;38(5):905–14. DOI: 10.1007/s10545-015-9836-6
 20. Koene S., Smeitink J. Mitochondrial Medicine. A Clinical Guideline. 1st edn. Khondrion, Nijmegen, 2011. 135 p.
 21. Liang C., Ahmad K., Sue C.M. The broadening spectrum of mitochondrial disease: Shifts in the diagnostic paradigm. Biochim Biophys Acta 2014;1840(4):1360–7. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.10.040
 22. Maypek E. Inborn Errors of Metabolism – Early Detection, Key Symptoms and Therapeutic Options. Bremen: UNI-MED, 2008. 128 p.
 23. Pagliarini D.J., Calvo S.E., Chang B. et al. A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. Cell 2008;134(1):112–23.
 24. Pfeffer G., Majamaa K., Turnbull D.M. et al. Treatment for mitochondrial disorders. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:1–42. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub3
 25. Reimers J. The stability of the hip in children: A radiological study of the results of muscle surgery in cerebral palsy. Acta Orthop Scand 1980;184:1–100. DOI: 10.3109/ort.1980.51.suppl-184.01
 26. Schaefer A.M., Taylor R.W., Turnbull D.M., Chinnery P.F. The epidemiology of mitochondrial disorders – past, present and future. Biochim Biophys Acta 2004;1659:115–20. DOI: 10.1016/j.bbabi.2004.09.005
 27. Spinazzola A. Mitochondrial DNA mutations and depletion in pediatric medicine. Semin Fetal Neonatal Med 2011;16:190–6.
 28. Suomalainen A., Isohanni P. Mitochondrial DNA depletion syndromes – many genes, common mechanisms. Neuromuscul Disord 2010;20:429–37. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.03.017
 29. Thompson N., Baker R., Cosgrove A. et al. Relevance of the popliteal angle to hamstring length in cerebral palsy crouch gait. J Pediatr Orthop 2001;21:383–7. DOI: 10.1097/01241398-200105000-00023
 30. Van Rij M.C., Jansen F.A.R., Hellebrekers D.M.E.I. et al. Polyhydramnios and cerebellar atrophy: A prenatal presentation of mitochondrial encephalomyopathy caused by mutations in the *FBXL4* gene. Clin Case Rep 2016;4(4):425–8.

ORCID авторов / ORCID of authors

- Г.С. Голосная / G.S. Golosnaya: <https://orcid.org/000-0001-6103-7171>
 О.Н. Красноруцкая / O.N. Krasnorutskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4796-7334>
 Н.А. Ермоленко / N.A. Ermolenko: <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>
 В.Л. Ефимова / V.L. Efimova: <https://orcid.org/0000-0001-7029-9317>
 Т.А. Ларионова / T.A. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-8739-7498>
 Д.М. Субботин / D.M. Subbotin: <https://orcid.org/0009-0007-9862-0273>
 Д.А. Феклистов / D.A. Feklistov: <https://orcid.org/0000-0002-0669-431X>
 М.Д. Тысячина / M.D. Tsyachina: <https://orcid.org/0009-0003-1327-9522>

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. Родители ребенка не возражают против публикации данных из истории болезни ребенка.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The child's parents do not object to the publication of data from the child's disease history.

Статья поступила: 15.01.2024. **Принята к публикации:** 25.04.2024.
Article submitted: 15.01.2024. **Accepted for publication:** 25.04.2024.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-80-88>



Путь от теории к практике диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией

Для цитирования: Путь от теории к практике диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):80–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-80-88>

The path from theory to practice in the diagnosis and treatment of patients with spinal muscular atrophy

For citation: The path from theory to practice in the diagnosis and treatment of patients with spinal muscular atrophy. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):80–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-80-88>

Симпозиум с таким названием состоялся в рамках ежегодной VII Научно-практической конференции Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием под названием «Консенсус». Мероприятие прошло в Москве с 4 по 6 апреля 2024 г. Главной темой симпозиума стала актуализация ситуации с оказанием медицинской помощи больным спинальной мышечной атрофией. В настоящее время достигнут значимый прогресс в вопросах диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией. Подробнее об этом в нашем материале.*

Преимущества командной врачебной работы

Междисциплинарный подход — ключ к тому, чтобы люди, живущие со спинальной мышечной атрофией (СМА), получали необходимую квалифицированную помощь и поддержку. Для инновационного лечения этого когда-то неизлечимого жизнеугрожающего заболевания в прошлом десятилетии было разработано 3 лекарства, и среди них — препарат генной терапии. Речь идет о препарате Золгенсма® (онасемноген абепарвовек). В результате у клиницистов появилась возможность улучшить состояние пациентов со СМА, предотвратить развитие тяжелых осложнений, изменить траекторию развития болезни и улучшить прогноз.

Однако помимо своевременной организации лечения детям и взрослым с диагнозом СМА важно, чтобы рядом с ними находился надежный партнер — команда медицинских специалистов, обладающих

широким спектром знаний и пониманием особенностей заболевания. Только при командной работе возможно объединить эффект от лекарств, реабилитации, физиотерапии, ортопедической помощи и респираторной поддержки, организации питания.

На симпозиуме «Путь от теории к практике диагностики и лечения пациентов со спинальной мышечной атрофией» были представлены современные подходы к ведению пресимптоматических и симптомных пациентов со СМА в контексте не только лекарственного лечения, но и междисциплинарной помощи.

Опыт применения генозаместительной терапии в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

Доклад с таким названием представила начальник Центра детской психоневрологии, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической пато-

*В работе конференции приняли участие специалисты из различных регионов России и стран СНГ. Научная программа конференции состояла из 14 симпозиумов, включавших 48 докладов на самые актуальные темы. Конференция прошла в гибридном формате и объединила 139 специалистов в различных областях медицины в очном формате и 272 — в формате онлайн, к которой подключились врачи из более чем 30 областей и республик России и стран СНГ.

логии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), д.м.н., профессор Л.М. Кузенкова.

– Спинальная мышечная атрофия, – рассказала эксперт, – ранее являлась основной причиной младенческой и детской смертности. В случаях тяжелых форм заболевания 86 % пациентов не доживали до 2 лет при отсутствии лечения. Долгое время патология оставалась неизлечимой, и только с 2017 г. стало возможным проведение патогенетической терапии. Назначение такого лечения на доклинической стадии СМА является залогом максимально выраженного положительного эффекта. К сожалению, СМА и в настоящее время остается болезнью с высокой неудовлетворенной медицинской потребностью и требует оказания комплексной медицинской и социальной помощи.

Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q – таково полное название СМА – это тяжелое аутомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся прогрессирующими симптомами вялого паралича и мышечной атрофии вследствие дегенерации α -мотонейронов передних рогов спинного мозга, пояснила эксперт.

Болезнь была впервые описана еще в 1891 г. Ген *SMN1* открыли в 1995 г. В 2007 г. был принят первый консенсус экспертов в отношении ведения пациентов со СМА, а в 2017 г. опубликованы первые международные стандарты лечения СМА. И именно в 2007 г., благодаря созданию этого консенсуса, была впервые поднята ключевая проблема в области СМА – междисциплинарный подход. Увы, пока в этом направлении российская педиатрическая служба серьезно запаздывает, посетовала докладчик. Поэтому ее коллегам крайне важно активизироваться именно в плане междисциплинарного ведения пациентов.

Реактивный и проактивный подходы – в чем разница?

Ранее, до эры патогенетической терапии, пациенты со СМА получали только паллиативную помощь (использовался так называемый реактивный подход). В последние годы у пациентов со СМА стал применяться проактивный подход, который подразумевает диагностику заболевания на самых ранних этапах и раннее применение патогенетической терапии, влияющей на течение и прогноз заболевания и восстанавливающей за счет различных механизмов синтез белка *SMN*.

Проактивный подход заключается прежде всего в том, что выполняется скрининг новорожденных (неонатальный скрининг), терапия начинается как можно раньше в пределах терапевтического окна, и в результате формируются новые фенотипы болезни.

Появление однократно применяемой генозаместительной терапии (препарат онасемноген абепарвовек (Золгенсма®)) является важной вехой в развитии проактивного подхода.

– В норме, – подчеркнула Людмила Михайловна, – ген *SMN1* обеспечивает синтез большей части (90 %) всего количества белка *SMN*, необходимого для правильной работы двигательных нейронов, в то время как «резервный» ген *SMN2* – синтез преимущественно нефункционирующего белка *SMN* и только малое количество (до 10 %) полноразмерного работоспособного белка.

Мутация гена *SMN1* приводит к снижению продукции белка *SMN*. При его недостаточности мотонейроны теряют свою функцию и разрушаются. Дегенерация же α -мотонейронов передних рогов спинного мозга делает невозможным стимулирование мышц. Без нервных импульсов начинается атрофия миоцитов.

Спинальная мышечная атрофия представляет собой гетерогенное заболевание, бывает различной тяжести и поражает людей всех возрастов. Болезнь подразделяется на 5 типов в зависимости от времени появления и тяжести симптомов.

Пять типов спинальной мышечной атрофии

Самой тяжелой формой является СМА 0 типа. Это эмбриональная форма, при которой плод погибает до или вскоре после рождения.

Спинальная мышечная атрофия I типа составляет примерно 60 % всех случаев заболевания и ранее являлась основной причиной младенческой смертности, обусловленной генетическими заболеваниями. У пациентов со СМА I типа первые симптомы появляются до 6-месячного возраста. Младенцы не способны держать голову и сидеть. Продолжительность их жизни составляет не более 2 лет по причине развития осложнений со стороны дыхательной системы вследствие слабости межреберных мышц и диафрагмы.

Больные СМА II типа (около 30 % случаев) способны сидеть, но не стоять и ходить. Начальные симптомы появляются в первые 6–18 мес жизни. Пациенты с данным типом СМА живут примерно до 25–40 лет.

У пациентов с III формой СМА первые симптомы появляются после 18 мес. Они способны ходить, используя поддержку. Продолжительность жизни сокращена примерно на 1/4 от среднепопуляционной.

Продолжительность жизни пациентов с самой легкой формой заболевания (СМА IV типа) не отличается от таковой здоровых людей. Первые симптомы заболевания, а именно нарушение способности ходить, начинают проявляться после 20 лет и выражены слабо. Пациенты с взрослыми формами СМА встречаются значительно реже, чем пациенты с детскими формами.

Таблица 1. Средние сроки установления диагноза спинальной мышечной атрофии при наличии симптомов
Table 1. Mean time to the diagnosis of spinal muscular atrophy in symptomatic patients

Тип спинальной мышечной атрофии Type of spinal muscular atrophy	Средний возраст появления первых симптомов, мес Mean age at symptom onset, months	Средний возраст установления диагноза, мес Mean age at diagnosis, months	Время без установленного диагноза, мес Time to diagnosis, months
I	3	6	3
II	10	24	14
III	37	95	58
IV	219	333	114

Как спасти погибающие мотонейроны

Осложнения СМА имеют взаимосвязанную природу. Первичное проявление СМА – слабость скелетной мускулатуры. Но на пациентов наиболее значительно влияют последующие осложнения:

- ограниченные функциональные возможности;
- зависимость от ухода;
- сложности с дыханием;
- нарушения питания.

– Не менее значимой, чем необходимость междисциплинарного подхода, проблемой лечения СМА, – подчеркнула Л.М. Кузенкова, – является потребность начать лечение как можно раньше, еще на доклинической стадии или в рамках так называемого терапевтического окна, когда своевременное назначение терапии оказывает наибольшую эффективность. Обратите внимание на данные, приведенные в таблице (табл. 1), которые показывают, насколько, к сожалению, серьезно в реальной отечественной практике затягиваются средние сроки установления диагноза, несмотря на наличие очевидных симптомов СМА.

Уложиться в «терапевтическое окно» очень важно еще и потому, что большое количество нейронов погибает еще на стадии внутриутробного развития, поскольку снижение продукции белка SMN у пациентов со СМА негативно влияет на закладку нервной системы и ее формирование уже с ранних сроков беременности. Это подчеркивает, что лечение необходимо начинать как можно раньше. Поэтому буквально каждые сутки отсроченного лечения уже в период новорожденности становятся для пациентов одним из дней упущенной надежды.

В последнее время достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении пациентов со СМА. Появились различные болезнь-модифицирующие препараты, способные существенно улучшить прогноз,

в отличие от паллиативной терапии. Прежде всего, это применяемое пожизненно патогенетическое лечение нусинерсеном и ридсипламом, которые приводят к увеличению продукции белка за счет модификации сплайсинга гена *SMN2*.

Например, нусинерсен представляет собой антисмысловый олигонуклеотид, который способствует коррекции сплайсинга** гена *SMN2*. Препарат действует как ингибитор сплайсинга в 7-м интроне, который за счет этого увеличивает уровень полноразмерных (без «вырезов») транскриптов, а потому и полноценного белка SMN.

Альтернативным вариантом лечения СМА является генозаместительная терапия – препарат онасемноген абепарвовек, применяемый однократно внутривенно. Механизм действия данного вида терапии основан на введении функциональной копии гена. Это приводит к замещению функции дефектного гена *SMN1* и восстановлению продукции белка SMN.

Все названные препараты зарегистрированы в России, их применение началось в 2019–2020 гг.

Опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по применению генозаместительной терапии

В 2021–2023 гг. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России наблюдались 134 ребенка, получивших препарат онасемноген абепарвовек (Золгенсма®). Подробная информация представлена в табл. 2. По состоянию на конец апреля 2024 г. число детей, получивших препарат, составляло уже 144, но анализ пока проведен только для 134 пациентов.

Как заметное достижение проводимого ее коллегами лечения пациентов, страдающих СМА, Л.М. Кузенкова отметила то, что с 2022 по 2023 г. число детей, получив-

**Сплайсинг – процесс вырезания определенных нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК.

Таблица 2. Опыт ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по применению генозаместительной терапии спинальной мышечной атрофии
Table 2. Experience of National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia with gene replacement therapy in patients with spinal muscular atrophy

Показатель Parameter	Всего Total	СМА I типа Type I SMA	СМА II типа Type II SMA	СМА III типа Type III SMA	Доклиническая стадия Preclinical stage
Число пациентов, вошедших в анализ Number of patients included in the analysis	134	75 (56 %)	33 (24,6 %)	6 (4,5 %)	20 (14,9 %)
Число пациентов в 2021 г. Number of patients in 2021	30	22	8	—	—
Число пациентов в 2022 г. Number of patients in 2022	41	28	9	2	2
Число пациентов в 2023 г. Number of patients in 2023	61	24	16	3	18

Примечание. СМА – спинальная мышечная атрофия.
Note. SMA – spinal muscular atrophy.

Таблица 3. Профиль эффективности препарата Золгенсма® у детей со спинальной мышечной атрофией I типа
Table 3. Efficacy of Zolgensma® in children with type I spinal muscular atrophy

N (парные выборки) N (paired samples)	Балл по шкале CHOP-INTEND на момент введения препарата онасемно- ген абепарвовек CHOP-INTEND score at the time of onasemnogene abeparvovec administration	Балл по шкале CHOP-INTEND через 3 мес после введения CHOP-INTEND score 3 months after administration	Балл по шкале CHOP-INTEND через 6 мес после введения CHOP-INTEND score 6 months after administration	Балл по шкале CHOP- INTEND через 9 мес после введения CHOP-INTEND score 9 months after administration	Балл по шкале CHOP-INTEND через 12 мес после введения CHOP-INTEND score 12 months after administration	p, r
34	29,32 ± 12,9	39,71 ± 11,75				p = 0,001 r = 0,8
20	32,3 ± 12,6		46,1 ± 9,92			p = 0,001 r = 0,79
11	29,18 ± 11,4			46,73 ± 8,9		p = 0,001 r = 0,58
17	34,29 ± 12,12				49,1 ± 11,62	p = 0,001 r = 0,53

Примечание. Шкала CHOP-INTEND применяется для объективной оценки двигательных функций, а также неврологического статуса у детей со спинальной мышечной атрофией. Увеличение баллов по указанной шкале свидетельствует об улучшении состояния пациента.

Note. The CHOP-INTEND scale is used to assess motor functions and neurological status in children with spinal muscular atrophy. An increased CHOP-INTEND score indicates an improvement in the patient's condition.

ших генозаместительную терапию на доклинической стадии (т. е. на стадии, на которой отмечается наилучший результат), увеличилось с 2 до 18.

В то же время, подчеркнула эксперт, вне зависимости от того, насколько ребенок инвалидизирован, у всех пациентов, в том числе имевших симптомы СМА на момент проведения генозаместительной терапии, наблюдалась положительная динамика. Профили эф-

фективности препарата Золгенсма® у детей со СМА I и II типа представлены в табл. 3 и 4.

У 16 детей со СМА, выявленной при проведении неонатального скрининга, были оценены темпы двигательного развития после применения генозаместительной терапии на доклинической стадии:

- все дети освоили навык переворота со спины на живот в пределах возрастных норм (4–5 мес);

Таблица 4. Профиль эффективности препарата Золгенсма® у детей со спинальной мышечной атрофией II типа
Table 4. Efficacy of Zolgensma® in children with type II spinal muscular atrophy

Н (парные выборки) N (paired samples)	Балл по шкале HFMSE на момент введения препарата онасемноген абепарвовец HFMSE score at the time of onasemnogene abeparvovec administration	Балл по шкале HFMSE через 3–4 мес после введения HFMSE score 3–4 months after administration	Балл по шкале HFMSE через 5–7 мес после введения HFMSE score 5–7 months after administration	p, r
8	26,5 ± 7,7	34,38 ± 10,04	–	p = 0,001 r = 0,7
9	26,22 ± 9,28	–	33,3 ± 6,92	p = 0,001 r = 0,89

Примечание. Шкала HFMSE применяется для объективной оценки двигательных функций, а также неврологического статуса у детей со спинальной мышечной атрофией. Увеличение баллов по указанной шкале свидетельствует об улучшении состояния пациента.

Note. The HFMSE scale is used to assess motor functions and neurological status in children with spinal muscular atrophy. An increased HFMSE score indicates an improvement in the patient's condition.

– 8 детей освоили навык сидения без поддержки и ползания на четвереньках в пределах возрастных норм (100 %), остальные 8 детей еще не достигли возраста освоения навыка;

– 4 детей освоили навык самостоятельной ходьбы (100 %), остальные 12 детей еще не достигли возраста освоения навыка.

Все пациенты были живы и не нуждались в постоянной вентиляции легких.

Во время исследования ни одному ребенку не требовались респираторная поддержка и зондовое питание.

Применение препарата на этапе до появления симптомов характеризовалось благоприятным профилем безопасности у 15 (93,75 %) из 16 детей, о чем свидетельствуют низкая частота развития серьезных нежелательных явлений (НЯ) и отсутствие клинически значимых побочных эффектов проведенного лечения.

– Полученные данные, – подытожила Людмила Михайловна, – подчеркивают важность ранней диагностики и лечения, позволяющих существенно улучшить двигательную функцию. Наши результаты также подтверждают важность внедрения программ неонатального скрининга для обеспечения лечения на ранних стадиях у пациентов без клинических проявлений заболевания.

Неонатальный скрининг на спинальную мышечную атрофию в 2023 г.: извлеченные уроки

Так назвал свое выступление А.В. Поляков, член-корреспондент РАН, профессор, д.б.н., заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»).

Как напомнил докладчик, в первых отечественных клинических рекомендациях по лечению СМА, утвер-

жденных Минздравом России в 2020 г., указано, что диагноз этого заболевания может быть установлен только методом молекулярно-генетической диагностики. Референс-центром, ответственным в том числе и за такие исследования, определен ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».

Молекулярная диагностика СМА включает следующие варианты:

- подтверждающая диагностика (для больного);
- претерапевтическая: анализ числа копий гена *SMN2* (для больного);
- анализ носительства (для родственников больного и их супругов, при планировании беременности);
- пренатальная и преимплантационная ДНК-диагностика (для пар, в которых оба родителя являются носителями СМА);
- неонатальный скрининг новорожденных (для всех).

– Необходимость создания отечественной системы, – заметил Александр Владимирович, – для тотального неонатального скрининга стала понятна давно. Еще в 2019 г. мы начали такие исследования. Было опробовано несколько традиционных молекулярно-генетических подходов, суть которых заключалась в выявлении заболевания до манифестации клинических симптомов.

После апробации различных подходов мы остановились на обычном анализе методом полимеразной цепной реакции с последующим исследованием кривой плавления с участием специфических к гену *SMN1* меченых зондов. Система, которая в настоящее время внедрена для неонатального скрининга в такой большой стране, как Россия, должна быть простой, дешевой, легко воспроизводимой на местах, устойчивой к качеству биологического материала. Полимеразная цепная реакция вполне соответствует этим характеристикам.

Такой анализ, продолжил эксперт, с использованием надежно отработанной отечественной тест-системы, автоматизирован, не требует этапа выделения ДНК, который является наиболее дорогостоящим в системе молекулярного скрининга. Анализ образцов проходит в течение 2 ч в закрытых пробирках, что исключает риск контаминации. Специалистам не потребуется проходить профессиональную переподготовку. Полимеразную цепную реакцию смогут проводить те же специалисты, которые сейчас работают в рамках государственной программы «Семь нозологий».

— Хотел бы рассказать об уроках первого года (2023) программы полномасштабного неонатального скрининга на СМА в Российской Федерации, — сообщил эксперт. В этом году родилось 1 256 187 младенцев. Охват скринингом новорожденных оказался существенно выше ожидаемого и составил более 98 %. Таким образом, расширенный скрининг был проведен для 1 231 401 новорожденного. Всего в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова» по итогам этого скрининга поступило и было проанализировано 252 образца биоматериала новорожденных.

Средняя частота СМА, по результатам пилотных проектов скрининга, выполненных в предыдущие годы, составила 1 случай на 7 865 новорожденных. Поэтому ожидалось 156 случаев СМА, но наблюдаемое их число оказалось меньше. Так, в общей сложности было выявлено 120 новорожденных, гомозиготных по мутации в гене *SMN1*. Следовательно, эффективность скрининга составила 77 %. К сожалению, при проведении скрининга были пропущены и выявлены в связи с развитием симптомов СМА 5 новорожденных.

Доли больных СМА с 2 и 4 копиями гена *SMN2* в генотипе оказались ожидаемо и достоверно выше таковых, наблюдаемых в выборках больных, выявленных не в рамках программы скрининга новорожденных.

Между регионами РФ имеются различия в популяционной частоте СМА. Например, в 2023 г. 5 малышам из Москвы и стольким же из Республики Удмуртия был установлен диагноз СМА. Таким образом, частота встречаемости этой болезни составила 0,004 % для столицы РФ и 0,04 % для Удмуртии — отличие 10-кратное.

Схема расширенного неонатального скрининга СМА, представленная докладчиком, приведена на рис. 1.

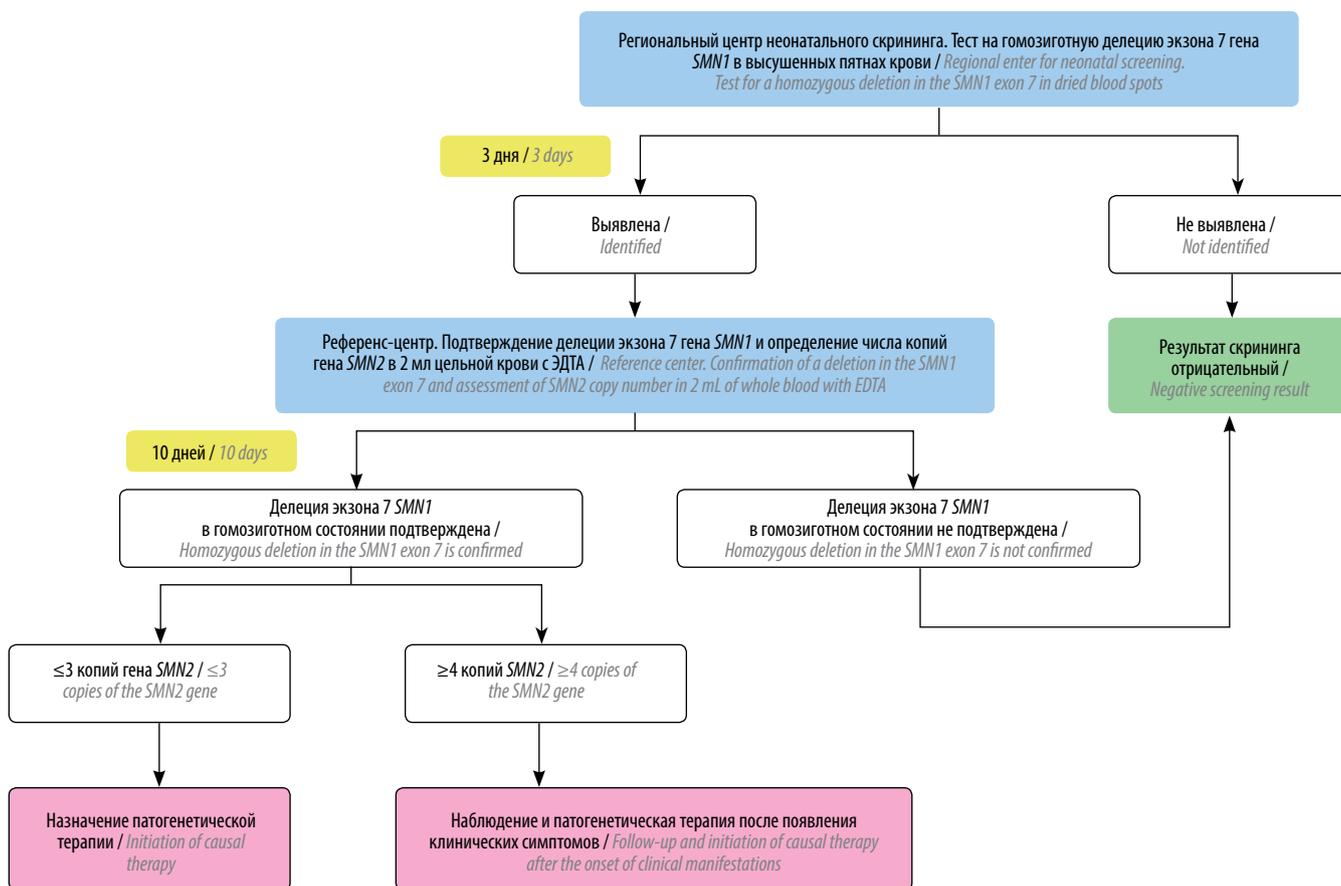


Рис. 1. Схема расширенного неонатального скрининга спинальной мышечной атрофии

Fig. 1. Scheme of comprehensive neonatal screening of spinal muscular atrophy

Эпидемиология спинальной мышечной атрофии

Во всем мире распространенность СМА составляет 1 случай на 6–10 тыс. новорожденных, а частота носительства заболевания – 1:40–1:50 человек во всех популяциях. По данным ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова», частота носительства СМА в РФ составляет 1:36–1:37, а расчетная частота встречаемости (РЧВ) – 1:5184–1:5480 новорожденных.

Однако показатели, регистрируемые в условиях реальной клинической практики, могут отличаться от указанных. Например, в пилотном проекте с участием новорожденных из 3 роддомов Москвы в августе 2019 г. – январе 2022 г. было диагностировано 3 случая СМА на 23 405 новорожденных, значит, РЧВ составила 1:7801.

В другом пилотном проекте, проведенном в 7 регионах РФ (Краснодарский край, Рязанская, Владимирская, Оренбургская и Свердловская области, Северная Осетия–Алания, Чеченская Республика), где в 2022 г. было исследовано около 200 тыс. новорожденных, диагностировано 26 случаев СМА (РЧВ 1:7700). В Санкт-Петербурге в январе–ноябре 2022 г. появилось 36 140 новорожденных и было выявлено 4 случая СМА (РЧВ 1:9009).

Результаты анализа российского регистра спинальной мышечной атрофии

Результаты ретроспективного анализа регистра СМА представил руководитель Российского детского нервно-мышечного центра, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева, к.м.н. Д.В. Влодавец.

«SMARt Retro: клинические, демографические, эпидемиологические характеристики пациентов со СМА: ретроспективный анализ данных российского регистра СМА» – таково полное название исследования, проведенного с 01.01.2020 по 31.03.2023, о котором рассказал Дмитрий Владимирович. Речь идет об описательном неинтервенционном ретроспективном когортном исследовании пациентов с диагностированной СМА, включенных в российский регистр пациентов с этим заболеванием.

Задачи исследования заключались в том, чтобы описать эпидемиологические, социально-демографические и клинические характеристики пациентов с подтвержденным диагнозом СМА, методы диагностики СМА, маршрутизацию пациентов и существующие схемы терапии в условиях реальной практики.

В исследование было включено 1408 состоящих в регистре пациентов из 79 регионов РФ с клиническими проявлениями и подтвержденным диагнозом СМА либо без клинических проявлений, но с подтвержден-

ным диагнозом. Подтвержденным считался диагноз СМА, установленный в ходе одного из этапов неонатального скрининга в России или в рутинной клинической практике, и обязательно с использованием молекулярно-генетического тестирования.

В исследовании оценивались следующие показатели:

- исходные клинико-демографические характеристики пациентов;
- диагноз, дата и методы его установления;
- семейный анамнез в отношении СМА;
- физикальное обследование;
- лекарственная и нелекарственная терапия, в том числе проведенные хирургические вмешательства.

Расчетная частота выявления СМА в 2021 г. в возрастных группах (число случаев на 100 тыс. населения) выглядела следующим образом: в группе 0–4 года – 0,44 условного случая, в группах 5–9, 10–14 и 15–19 лет – 0,05; 0,09 и 0,04 случая соответственно. Расчетная частота выявления СМА на 100 тыс. новорожденных составила 5,6 случая.

В реальности среди 1342 пациентов регистра диагноз СМА I типа был установлен у 33 % пациентов, СМА II типа – у 45 %, СМА III типа – у 20 % и СМА IV типа – у 2 %.

Три копии гена *SMN2* было выявлено у 79 % пациентов со СМА II типа и у 47 % пациентов со СМА III типа. 4 и более копий гена *SMN2* обнаруживалось у 41,3 % пациентов со СМА III типа. При СМА I типа больше всего случаев (53 %) приходилось на пациентов с 2 копиями гена *SMN2*. Как напомнил докладчик, чем больше копий гена *SMN2* участвуют в синтезе белка SMN, тем менее тяжело протекает СМА и тем позднее манифестирует.

Спинальная мышечная атрофия любого типа выявлялась у примерно одинакового числа пациентов мужского и женского пола (49 и 51 % соответственно). Инвалидами детства являлись 98 % пациентов со СМА I типа, 86 % пациентов со СМА II типа, 61 % пациентов со СМА III типа. Паллиативную помощь получали больные СМА I, II, III, IV типа в 41, 34, 11 и 6 % случаев соответственно.

Наиболее характерными клиническими проявлениями у пациентов, зарегистрированных в регистре СМА, оказались:

- неспособность удерживать голову, сидеть и переворачиваться – у больных со СМА I типа;
- отсутствие самостоятельной ходьбы и возможность сидеть только с поддержкой – при СМА II типа;
- трудности при вставании из положения сидя на полу – при СМА III типа.

В подавляющем большинстве случаев специалистом, направившим пациента со СМА на консульта-

цию к генетике, является невролог. Педиатр же делает это в 5 и более раз реже в зависимости от типа СМА. В то же время при уже установленном диагнозе пациента примерно одинаково часто ведут невролог и педиатр (в 49 и 42 % случаев соответственно). Далее следуют генетик (23 %), ортопед (21 %), пульмонолог (5,9 %), реабилитолог (7 %), терапевт (3 %), гастроэнтеролог (1 %).

Медиана длительности периода от момента установления диагноза до начала терапии остается достаточно высокой и составляет 21, 59, 47 и 87 мес для СМА I, II, III и IV типа соответственно.

Российские пациенты со СМА в настоящее время получают все 3 зарегистрированных патогенетических препарата. Данные о проводимой патогенетической терапии были внесены в регистр только для 570 (40,5 %) пациентов. Двадцати шести больным проведена генозаместительная терапия (монотерапия препаратом онасемноген абепарвовек), 507 пациентов получили монотерапию нусинерсеном или ридипламом. Переключение терапии применялось у 34 больных, комбинированное лечение — у 3.

Данные по лечению спинальной мышечной атрофии в реальной клинической практике: международный регистр RESTORE

Доклад с таким названием представила заведующая психоневрологическим отделением № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н. С.Б. Артемьева.

— RESTORE — это многоцентровое международное неинтервенционное наблюдательное исследование реальной клинической практики, стартовавшее в 2018 г. и оценивающее существующие подходы и стандарты лечения, применяемые в различных странах, — рассказала Светлана Брониславовна. Цель регистра — оценка эффективности и безопасности терапии СМА в краткосрочном и долгосрочном периодах и анализ общей выживаемости. Включение пациентов будет продолжаться в течение 5 лет. Наблюдение же будет проводиться в течение 15 лет или до момента преждевременного завершения участия в исследовании.

В исследование уже включено около 400 разнородных пациентов, в том числе участвующих в программах управляемого доступа и получающих лечение в партнерских клинических центрах. В представленном анализе оценивалось состояние 168 больных, получивших монотерапию препаратом онасемноген абепарвовек, среди которых 98 были выявлены при неонатальном скрининге, 70 — на симптоматической стадии. Средний возраст детей на момент проведения генозаместительной терапии для первой из этих подгрупп составлял 3,3 мес, для второй подгруппы — 10,7 мес.

Бессобытийная выживаемость, которая включала отсутствие смертельного исхода или необходимости в постоянной вентиляции легких, для детей, получивших генозаместительную терапию, приближалась к 100 % и на таком уровне сохранялась в течение более 30 мес без какой-либо тенденции к снижению. При анализе бессобытийной выживаемости группой сравнения являлись пациенты из исследований, не получившие какую-либо патогенетическую терапию. Ранее, до эры широкого применения патогенетической терапии, при естественном течении заболевания дети со СМА I типа в 90 % случаев без искусственной вентиляции легких умирали к 20 мес. В регистре же RESTORE через год после включения в исследование бессобытийная выживаемость составила 93,7 % для пациентов с 2 копиями гена *SMN2* и 100 % для пациентов с 3 копиями гена *SMN2*.

Инфузия препарата Золгенсма® привела к значимому улучшению двигательных навыков, оцененных по шкале CHOP-INTEND. Результаты оценки двигательных навыков (проведенной 2 и более раза по шкале CHOP-INTEND) на момент анализа базы данных имелись у 20 пациентов, выявленных при неонатальном скрининге, и 21 пациента с симптомами СМА. Исходная оценка по этому показателю для детей, у которых СМА была выявлена при неонатальном скрининге, составила 44,9 балла и 37,3 балла в случае пациентов с симптомами заболевания, оценка при последнем визите для пациентов первой и второй подгрупп — 57 и 52,1 балла соответственно.

Судя по оценке по шкале CHOP-INTEND, пациенты, выявленные при неонатальном скрининге, исходно находились в заметно лучшем функциональном состоянии, чем больные, у которых СМА была диагностирована после появления симптомов. После проведения генозаместительной терапии их оценка по шкале CHOP-INTEND быстро увеличивалась, у значительной их доли превысив 64 балла. У «симптомных» пациентов оценка по CHOP-INTEND также возрастала, но не столь быстро и не до столь же высоких значений. Это, по мнению С.Б. Артемьевой, еще раз подтверждает необходимость как можно более раннего начала генозаместительной терапии.

Также было проанализировано приобретение пациентами новых двигательных навыков (контроль головы в течение 3 с (без поддержки); поворот со спины на бок; сидит самостоятельно ≥30 с; стоит с поддержкой; ползает; пытается встать; ходит с поддержкой; стоит самостоятельно; ходит самостоятельно). Дети с поздно диагностированной СМА заметно позднее отвечали на терапию, но они также приобретали вышеописанные двигательные навыки, причем в большинстве случаев в пределах норм возрастного развития здоровых детей, утвержденных Всемирной организацией здравоохранения.

В отношении НЯ анализ регистра RESTORE показал, что данные по безопасности лечения у детей, получивших терапию препаратом Золгенсма[®], согласуются с ранее опубликованными данными по безопасности препарата по результатам клинических и наблюдательных исследований. НЯ любой тяжести, возникшие в ходе лечения, были обнаружены у 48 % детей, а НЯ III и более высокой степени тяжести – у 24 %.

– Чем раньше была начата терапия, – подчеркнул эксперт, – в частности, если малыша начали лечить до возраста 6 мес, тем гораздо меньше выявлялось НЯ, чем если инфузия проводилась после 6 мес. Обнаружился и своеобразный ценз массы тела – 8,5 кг. Дети, весившие меньше этого значения, отличались меньшим числом НЯ по сравнению с детьми более крупными и более старшего возраста.

– Таким образом, – подытожила Светлана Брониславовна, – результаты регистра RESTORE продемонстрировали, что у пациентов, получивших онасемноген абепарвовек, улучшались выживаемость, двигательная функция и развивались новые двигательные навыки, причем часть пациентов достигли моторного развития, характерного для здоровых детей. Чем раньше было начато лечение, и чем больше копий гена *SMN2* выявлял генетический анализ, тем лучшими оказывались результаты.

Вопросы комбинированной терапии спинальной мышечной атрофии с точки зрения влияния на уровень белка SMN

Как рассказал в своем докладе «Роль белка SMN в патофизиологии СМА» заведующий лабораторией генно-клеточной терапии Института регенеративной медицины факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, к.м.н. П.И. Макаревич, уровень белка SMN, измеренный в крови у пациентов со СМА, в настоящее время не может использоваться как биомаркер эффективности патогенетической терапии, поскольку не были получены убедительные данные о наличии корреляции между его уровнем и эффективностью проводимой терапии.

– Повышение экспрессии белка SMN, особенно в мотонейронах спинного мозга, – заметил докладчик, – безусловно, положительный для протекания СМА процесс. Но существуют ли пороговые, т.е. физиологические уровни экспрессии данного белка? Исследование 2021 г., выполненное на мышах, показало, что при существенно высоких уровнях экспрессии возможны нежелательные эффекты в виде отсроченных нейродегенеративных явлений и разрушения синапсов мотонейронов. Оптимальная же выживаемость нервных клеток, приемлемая для сдерживания формирования

фенотипа СМА, обеспечивается только при экспрессии белка в физиологическом диапазоне.

Если речь идет о генозаместительной терапии в формате монотерапии, вопрос «не слишком ли много белка SMN» не следует считать актуальным, особенно если вспомнить о целом спектре положительных эффектов препарата онасемноген абепарвовек и его приемлемом профиле безопасности, подчеркнул эксперт.

– Однако как раз в связи с этим вопросом, – уточнил Павел Игоревич, – остается открытой проблема безопасности комбинированной терапии СМА. Ведь онасемноген абепарвовек, а также ридиплам и нусинерсен влияют с помощью разных механизмов на экспрессию белка SMN, что при комбинированном подходе может приводить к потенциально опасному превышению критического верхнего уровня белка SMN. К тому же механизмы показанного на животных неблагоприятного действия высокой продукции белка SMN в мотонейронах не до конца изучены. Также нет данных о том, какое количество белка SMN достаточно для коррекции фенотипа СМА, а какое – может вызывать негативное влияние на мотонейроны. Соответственно, сложно сделать вывод о том, что дополнительное повышение уровня белка SMN за счет добавления другой патогенетической терапии после проведения генозаместительной даст какие-либо терапевтические преимущества и не окажется менее безопасным для пациентов по сравнению с монотерапией препаратом онасемноген абепарвовек.

Европейский консенсус 2020 г. по СМА не дает однозначного ответа по вопросу эффективности комбинированной терапии. В документе признается, что пока не получены убедительные подтверждения того, что комбинация 2 препаратов имеет преимущество над любым методом монотерапии. Также пока не является очевидным, что эффект комбинации будет представлять собой сумму эффектов каждого из препаратов в отдельности. Наконец, пока отсутствуют прямые сравнения различных препаратов с точки зрения клинического результата.

– Понимаю, – сказал в заключение своего выступления П.И. Макаревич, – насколько горячей и крайне непростой темой с точки зрения и пациентского сообщества, и врачей является сейчас комбинированная терапия СМА – назначение модификаторов сплайсинга гена *SMN2* после применения генозаместительной терапии. Мы должны получить доказательные данные высокого уровня для того, чтобы констатировать эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией модификаторами сплайсинга. Хочется верить, что уже в обозримом будущем мы узнаем результаты клинических исследований, которые смогут дать ответ на этот очень непростой вопрос.

Материал подготовил к.м.н. Александр Рылов.

Спинальная мышечная атрофия – больше, чем двигательные нарушения

Для цитирования: Спинальная мышечная атрофия – больше, чем двигательные нарушения. Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):89–96.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-89-96>

Spinal muscular atrophy is more than a movement disorder

For citation: Spinal muscular atrophy is more than a movement disorder. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):89–96. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-2-89-96>

Так назывался симпозиум, который прошел в рамках VII Научно-практической конференции Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» с международным участием. Конференция носила название «Консенсус». Основной темой симпозиума стали системные (не нервно-мышечные) проявления спинальной мышечной атрофии. Они наступают по причине расстройств дыхательной, эндокринной, желудочно-кишечной и других систем и часто возникают еще до манифестации симптомов нервно-мышечной дегенерации.

Системные проявления при спинальной мышечной атрофии как основа для работы мультидисциплинарной команды

Доклад с таким названием представил заместитель директора по научной работе Научного центра неврологии, директор Института мозга в составе Научного центра неврологии, академик Российской академии наук, профессор С.Н. Иллариошкин.

– Роль белка SMN в метаболизме РНК очень важна, – подчеркнул эксперт. – Эта молекула участвует в считывании информации с ДНК на РНК, модификации и «созревании» мРНК, синтезе белка с мРНК, внутриклеточном транспорте мРНК и белка.

Дефицит белка SMN ведет к грубым нарушениям митохондриального гомеостаза и повреждениям биоэнергетических путей. В частности, недостаточность белка SMN в клетке приводит к дефициту АТФ, повышению активности цитохромоксидазы С и увеличению потенциала мембраны митохондрии. Это, в свою очередь, приводит к окислительному стрессу. Изменения имеют место не только в двигательных нейронах, но и в других клетках организма.

Митохондриальная дисфункция была изучена в эксперименте на мышцах с моделью спинальной мышечной атрофии (СМА). Протеомные исследования обнаружили чувствительность биоэнергетических путей

к дефициту белка SMN, в особенности – важнейшего ГАФДГ-зависимого пути (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФДГ) – энзим гликолитического пути). Указанные факты подтверждают роль белка SMN в биоэнергетических путях и митохондриальном гомеостазе клетки, уточнил эксперт.

У людей со СМА снижен уровень функционального белка SMN как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях. Снижение уровня данного белка приводит к дегенерации двигательных нейронов и нарушению функций клеток центральной нервной системы и периферических тканей. Дегенерация же вызывает утрату двигательной активности, развитие сколиоза, дыхательную недостаточность, бульбарную дисфункцию и другие осложнения со стороны сердца, печени, поджелудочной железы, репродуктивной и костной систем, а также других органов и тканей.

Системные (не нервно-мышечные) проявления часто возникают до манифестации симптомов нервно-мышечной дегенерации.

С учетом того, что при СМА поражается множество органов и тканей, международные стандарты 2017 г. ухода за больными СМА рекомендуют подход к ведению таких пациентов с участием мультидисциплинарной команды специалистов. Также в основных прин-

циях этих стандартов признается необходимость индивидуализированных подходов к лечению СМА, включая:

- диагностику, в составе которой и молекулярно-генетические методы;
- физиотерапию и реабилитацию;
- ортопедическое лечение;
- выбор адекватного питания;
- поддержку роста и здоровья костей;
- нормализацию дыхания (коррекцию нарушений со стороны дыхательных путей и легких);
- поддержку функций других органов и систем;
- назначение лекарств, включая инновационные.

Кто входит в состав мультидисциплинарной бригады?

– Так врачи каких же специальностей, помимо неврологов, педиатров и генетиков, – задал вопрос Сергей Николаевич, – должны привлекаться для ведения пациентов со СМА?

Специалисты в области лучевой диагностики должны обеспечивать визуализацию позвоночника и субарахноидального пространства для оценки степени сколиоза и определения показаний к стабилизирующим ортопедическим операциям. Такие специалисты также должны оказывать помощь в преодолении значительных проблем с интратекальным введением, т. е. с введением лекарств эндолюмбально непосредственно в ликворную систему.

Реабилитолог решает разные задачи у пациентов со СМА и различными двигательными дефицитами. Цель реабилитации у пациентов, не способных самостоятельно сидеть, состоит в оптимизации функционирования, формировании толерантности к различным положениям частей тела в пространстве, а также улучшении функции дыхания. Пациентам, способным сидеть, реабилитация нужна для предотвращения развития контрактур конечностей и сколиоза позвоночника, а также для поддержания, восстановления и улучшения функционирования и мобильности. Цель реабилитации у пациентов, способных ходить, состоит в поддержании функционирования и мобильности, а также улучшении баланса и выносливости.

Реабилитолог вместе с ЛОР-врачом, логопедом, фониатром и другими специалистами, которые занимаются речью, голосом, глотанием, решают проблемы с нарушением бульбарных функций, на которые жалуются многие пациенты со СМА. Глубже познакомиться с такими проблемами помогло исследование с участием 118 пациентов в возрасте от 1 года до 75 лет, зарегистрированных в реестре СМА Нидерландов. Оказалось, что сложности с жеванием, глотанием и разборчивостью речи чаще описывают у пациентов с более тяжелой разновидностью СМА. Но о проблемах,

связанных с челюстями, одинаково часто сообщали при разных типах СМА. Наиболее частыми бульбарными нарушениями независимо от типа СМА были следующие: откусывание больших кусков пищи (встречалось у 34 % больных), утомляемость от жевания (44 %), перхивание (56 %), слабость голоса (27 %).

Ортопед и хирург решают проблему сколиотических деформаций позвоночника, которые наиболее характерны для СМА II типа. Примерно в 60–90 % случаев такие деформации начинаются в раннем детстве и постепенно прогрессируют. Не менее важна и проблема контрактуры суставов, связанная со снижением диапазона движений, длительным статическим положением и дисбалансом работы мышц. Ортопед и хирург назначают больному регулярное ношение жесткого или мягкого спинального корсета, рекомендуют ортезирование, наложение шин, комплекс реабилитационных мероприятий по профилактике контрактур, наконец, хирургические вмешательства на позвоночнике и суставах.

Пульмонолог применяет различные варианты респираторной поддержки при СМА. Мануальные техники перкуссии, вибрации, позиционирования способствуют очистке дыхательных путей и улучшению вентиляции легких. Использование аспираторов и откашливателей позволяет эффективно удалять мокроту и слизь, повышает эффективность откашливания, обеспечивает профилактику легочных ателектазов. Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), например ViPAP-терапия, может быть непостоянной и применяться только в течение ночи или во время сопутствующих респираторных заболеваний. Наконец, инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) чаще применяется при тяжелой младенческой форме СМА.

Гастроэнтеролог и диетолог лечат дисфункции желудочно-кишечного тракта и обеспечивают нутритивную поддержку тем пациентам со СМА, которые в ней нуждаются. Указанные дисфункции чаще всего проявляются рвотой, изжогой, запорами, вздутиями живота, задержками опорожнения кишечника. При недостаточном качестве питания зондовое питание через гастральный зонд становится важной задачей врача-гастроэнтеролога.

Репродуктолог и андролог должны обеспечить действенную профилактику гипофункции яичек и мужского бесплодия у пациентов со СМА. Более высокая распространенность этих расстройств была отмечена у лиц со СМА с дебютом во взрослом возрасте.

Задачами эрготерапевта становятся поддержание необходимых бытовых и профессиональных навыков у пациентов со СМА, обеспечение максимально возможной независимости в повседневной жизни, социализация таких людей, их адаптация к условиям существования и профилактика различных осложнений, в том числе бытовых травм.

Клинические исследования рисдиплама

Благодаря внедрению мультидисциплинарными бригадами врачей проактивного подхода, включающего нутритивную, респираторную и другие виды поддержки, была существенно снижена смертность у младенцев с СМА I типа, родившихся в период с 1995 по 2006 г., по сравнению с теми, кто родился в период с 1980 по 1994 г.

Другой причиной значительного прогресса в лечении СМА, наблюдаемого в последние годы, стало внедрение в практику ведения пациентов со СМА препаратов для патогенетической терапии СМА, в том числе модификатора сплайсинга SMN2 рисдиплама (Эврисди® (Roche)). Рисдиплам предназначен для значимого и продолжительного повышения уровней функционального белка SMN у пациентов со СМА. Пероральная патогенетическая терапия этим препаратом способствует устранению дефицита белка SMN в различных тканях.

— По данным проведенных до настоящего времени исследований, — отметил Сергей Николаевич, — лечение рисдипламом приводит к дозозависимому повышению уровней белка SMN и постоянному поддержанию концентрации белка SMN у пациентов. Так, в первой части исследования SUNFISH было показано, что лечение рисдипламом привело к устойчивому повышению уровня белка SMN на протяжении 1 года лечения. Во второй части этой работы было доказано, что лечение рисдипламом приводило к 2-кратному повышению медианы уровня белка SMN в крови после 4 нед лечения у пациентов со СМА, которые на протяжении этой части исследования SUNFISH получали подобранную дозу.

Функции белка SMN и его широкая экспрессия в периферических тканях подразумевают, что СМА не является заболеванием, поражающим исключительно мотонейроны. В связи с этим рисдиплам был разработан специально для лечения фенотипически гетерогенной популяции пациентов со СМА, у которых помимо нервной системы были поражены и другие органы.

Целесообразность назначения этого лекарства большим и с системными проявлениями СМА подтвердили эксперименты на обезьянах, где рисдиплам продемонстрировал центральную и периферическую биодоступность. После перорального приема в течение 7 дней у обезьян рисдиплам распределялся по ключевым тканям и органам, включая центральную нервную систему и мышцы, которые могли быть поражены при СМА.

Эндокринные нарушения у пациентов со спинальной мышечной атрофией: что нужно знать при ведении пациентов

Доклад с таким названием представила Е.В. Тозлиян, к.м.н., врач-эндокринолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтишева в составе Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва).

Е.В. Тозлиян подчеркнула, что поражение эндокринной системы является частым системным проявлением СМА. Эндокринные нарушения у пациентов со СМА включают задержку роста, ожирение или, наоборот, дефицит массы тела, задержку полового развития, крипторхизм, нарушения минерального обмена, метаболические нарушения, дисфункцию щитовидной железы. Все эти проблемы являются как осложнениями поражения нервно-мышечной системы, так и следствием дефицита белка SMN непосредственно в клетках эндокринной системы.

— Вот почему, — заметила Елена Васильевна, — эндокринолог является обязательным участником мультидисциплинарной команды, которая ведет пациента со СМА. Основные цели эндокринологического ведения пациентов с этим заболеванием включают мониторинг физического и полового развития, своевременное диагностирование гормонального дефицита или метаболических нарушений. При наличии показаний именно эндокринолог назначает гормональную заместительную терапию и осуществляет профилактику и лечение нарушений минерального обмена и других эндокринопатий.

Эндокринные нарушения, обусловленные СМА, не только усугубляют течение основного заболевания, но и вызывают широкий спектр различных расстройств в организме. Так, задержка полового развития ведет к снижению минеральной плотности костей (МПК), повышает риск развития остеопороза и переломов. Вдобавок к вышеперечисленным расстройствам дефицит массы тела, а также низкий рост обуславливают снижение выработки гормона роста и различные метаболические нарушения и среди них одно из самых опасных — гипогликемию. Ожирение увеличивает риск развития диабета и усугубления сердечно-легочных дисфункций. Наконец, тиреоидная дисфункция становится причиной нарушений регуляции тканевого дыхания, синтеза белков и других пластических процессов.

Эксперт конкретизировала некоторые распространенные метаболические расстройства, возникающие

*SDS (Standard Deviation Score) — коэффициент стандартного отклонения. Он отражает соответствие индивидуального роста референсным данным для соответствующего возраста и пола.

в рамках эндокринных нарушений у пациентов со СМА. Так, в рамках дисрегуляции липидного обмена страдает метаболизм жирных кислот, что ведет к дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени. Причиной же таких нарушений становятся дефекты транспорта жирных кислот и митохондриального β -окисления в мышцах. Что же касается изменений минерального обмена, то к ним приводит, в частности, дефицит витамина D.

Отдельно Е.В. Тозлиян остановилась на алгоритмах ведения пациентов со СМА и различными эндокринными нарушениями.

Алгоритм ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией и задержкой физического развития

Оценка физического развития ребенка должна проводиться каждые 6 мес. При снижении темпов роста менее 4 см в год или же при росте менее 3-го перцентиля (или $-2SDS^*$ роста), а также при дефиците массы тела пациент направляется к эндокринологу и диетологу.

Эксперт назвала основные анализы, которые должны быть выполнены при задержке роста:

- оценка костного возраста (рентгенография кистей);
- исследование функции щитовидной железы (определение уровней тиреотропного гормона и свободного тироксина);
- исследование факторов роста (соматотропного гормона, соматомедина С);
- определение в крови уровней глюкозы, общего белка и белковых фракций, печеночных ферментов, общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, натрия, калия, а также липидного профиля;
- клинический анализ крови.

Алгоритм ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией и ожирением

– Для оценки степени избыточной массы тела, – заметила Е.В. Тозлиян, – или уже сформировавшегося ожирения необходимо оценить величины стандартного отклонения индекса массы тела (ИМТ) у детей, а для взрослого пациента определить кроме ИМТ также биоимпедансный анализ состава тела. Взрослого больного направляют к эндокринологу и диетологу, если ИМТ составляет 25,0–29,9 кг/м² (избыточная масса тела) и более 30 кг/м² (ожирение), а ребенка – если у него установлено стандартное отклонение ИМТ +1–2 (избыточная масса тела) и более +2 (ожирение).

Рекомендации по обследованию таких пациентов включают:

- оценку костного возраста;

- определение в крови уровней глюкозы, общего белка и белковых фракций, гликированного гемоглобина, печеночных ферментов, общего и ионизированного кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, натрия, калия, а также липидного профиля;
- по показаниям – пероральный глюкозотолерантный тест с глюкозой;
- клинический анализ крови;
- ультразвуковое исследование брюшной полости;
- определение гормонального профиля (инсулин, С-пептид, тиреотропный гормон и свободный тироксин, пролактин, кортизол).

Алгоритм ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией и минерально-костными нарушениями

«Золотым стандартом» оценки МПК у взрослых и детей является метод двойной рентгеновской абсорбциометрии (DXA (dual-energy X-ray absorptiometry), денситометрия). Его отличают быстрота выполнения, высокая точность, низкая доза облучения.

Эксперт перечислила следующие рекомендации Международного общества клинической денситометрии (International Society for Clinical Densitometry, ISCD) для клинической оценки денситометрии у детей:

- использовать Z-критерий, но не применять T-критерий;
- не устанавливать диагноз «остеопороз» у детей только по данным денситометрии;
- использовать заключение «костная минеральная плотность ниже хронологического возраста» только при Z-score менее 2,0 SD (Z-баллы для определения МПК);
- интерпретировать Z-score с учетом средневозрастных показателей адекватной референсной базы;
- оценивать МПК по денситометрии позвоночника и всего тела;
- учитывать, что изменения МПК у детей могут быть обусловлены ростом ребенка и значение МПК, которое у взрослых можно считать предиктором переломов, у детей не определяется.

Диагноз остеопороза у детей устанавливался на основании официальной позиции ISCD. Согласно ей, подобный диагноз может быть установлен только при наличии клинически значимого перелома в анамнезе (т. е. 2 или более переломов длинных костей в возрасте 10 лет или 3 и более длинных переломов костей к 19 годам) и Z-показателя МПК менее 2,0 или в случае обнаружения 1 или нескольких компрессионных переломов позвонков независимо от результатов МПК.

– Бисфосфонаты, или препараты золедроновой кислоты, – уточнила Елена Васильевна, – служат средствами первой линии для лечения остеопороза у детей со СМА. Преимуществами этих лекарств является

ся биодоступность 100 %, значительное снижение риска переломов в течение 3 лет (позвонки – на 70 %, трубчатые кости – на 41 %), существенное повышение МПК в течение 3 лет (позвонки – 7 %, трубчатые кости – 6 %) и, наконец, максимальная приверженность лечению.

Крипторхизм и нарушение фертильности у пациентов со спинальной мышечной атрофией

На примере этих расстройств докладчик обсудила влияние препаратов для патогенетического лечения СМА на развитие эндокринных нарушений, к которым приводит указанное заболевание.

У мальчиков со СМА слабость мускулатуры брюшной стенки во время внутриутробного развития становится причиной высокой частоты случаев крипторхизма (неспособность одного или обоих яичек опуститься в мошонку). Частота случаев двустороннего крипторхизма среди доношенных младенцев мужского пола в общей популяции составляет 2–4 %, тогда как у больных со СМА I–II типа – 52–60 %.

Последствиями нелеченого крипторхизма для мальчиков со СМА становятся бесплодие (поскольку сперматогенез может происходить только в опущенных семенниках, расположенных в более прохладной среде мошонки), а также в 3–7 раз увеличенный риск развития рака яичек.

– Экспериментальные модели на животных, – сообщила эксперт, – демонстрируют, что белок SMN непосредственно имеет решающее значение для сперматогенеза. Оценка развития репродуктивной системы на моделях самцов мышей со СМА выявила дегенерацию канальцев в ткани яичников, атрофию яичек, снижение количества сперматозоидов, нарушения сперматогенеза и репродуктивной способности. Низкая экспрессия SMN1 в плюрипотентных стволовых клетках была обнаружена и у мужчин с азооспермией по сравнению со здоровыми добровольцами.

Как рисдиплам влияет на фертильность

Модификатор сплайсинга SMN2 рисдиплам является препаратом с системным действием, повышающим уровень белка SMN не только в нервной системе, но и в других органах. Это может иметь преимущество в отношении предотвращения системных осложнений заболевания, в том числе и со стороны репродуктивной системы.

Показатели фертильности с использованием рисдиплама оценивались в доклинических исследованиях на грызунах и обезьянах. Актуальность этих исследований была обусловлена тем, что экспрессия SMN имеет большое значение для нормального сперматогенеза и развития яичек.

В этих же работах было установлено, что рисдиплам влияет на экспрессию гена *FOXM1* (он связан с регуляцией клеточного цикла и созреванием сперматозоидов), нарушая образование сперматозоидов и потенциально вызывая частичную или полную азооспермию у животных.

– Не следует ли отсюда, – поставила вопрос Е.В. Тозлиян, – предположение о том, что рисдиплам может оказывать негативный эффект на фертильность? Но не будем торопиться с выводами. Обзор 6 исследований эффективности рисдиплама у самцов крыс показал, что более чем у половины животных нарушения сперматогенеза на фоне введения препарата оказались обратимыми. Причем изучение графика обратимости показало лишь временное влияние на созревание сперматозоидов, а не длительное повреждение популяции первичных половых клеток сперматогониев как следствие системных проявлений дефицита белка SMN. У крыс после получения рисдиплама отмечалась обратимость способности производить нормальное потомство.

В настоящее время данные о потенциальном негативном влиянии рисдиплама на фертильность у человека или обратимости такого влияния, если оно существует, отсутствуют. Однако проводится клиническое исследование IV фазы, призванное оценить фертильность у взрослых мужчин, получавших лечение препаратом рисдиплам.

Нарушения респираторной функции у пациентов со спинальной мышечной атрофией

Так назвала свое выступление С.Э. Дьякова, к.м.н., пульмонолог и врач функциональной диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева.

– К сожалению, – сообщила эксперт, – проблемы с дыханием являются основным фактором летального исхода при СМА I–II типа. Известны следующие причины респираторных нарушений при СМА: мышечная слабость дыхательной мускулатуры, трудности откашливания, деформация и ригидность грудной клетки, сколиоз, а также инфекции респираторного тракта.

Если при нормальном дыхании наружные межреберные мышцы сокращаются и растягивают грудную клетку, позволяя легким расправляться во время вдоха, то пациенты со СМА из-за слабости этих мышц при дыхании используют диафрагму. В результате при вдохе грудная клетка не растягивается. Она тянется вниз, а не наружу. Наружу же выпячивается желудок.

– Основные виды нарушений дыхания у больных СМА, – продолжила докладчик, – это рестриктивные расстройства (слабость дыхательной мускулатуры, ограничение подвижности грудной клетки), обструктив-

ные нарушения (ухудшение бронхиальной проводимости и эластической функции легких), нарушения дыхания во время сна: синдром ночного апноэ и гиповентиляционный синдром, а также хроническая дыхательная недостаточность.

Описаны следующие стадии респираторных нарушений при СМА:

- I стадия: снижение мышечной силы скелетной мускулатуры, показатели функции внешнего дыхания близки к возрастной норме;
- II стадия: снижение функции внешнего дыхания, слабость экспираторных мышц, ослабленный малоэффективный кашель;
- III стадия: хроническая дыхательная недостаточность на этапе субкомпенсации, ночная гипоксемия и гиперкапния;
- IV стадия: хроническая дыхательная недостаточность в стадии декомпенсации – гипоксемия дневная и ночная.

Для каждой из этих стадий характерны нарастающие по выраженности симптомы респираторных нарушений при СМА. На I стадии жалоб еще нет, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) составляет 45–70 %, нарушения дыхания появляются только во время REM-сна. На II стадии пациента беспокоят головные боли, дневная сонливость, частые ночные пробуждения. ФЖЕЛ составляет менее 40 %, сатурация кислородом – менее 92 %. Для III стадии характерны диспноэ, цианоз, гиперсекреция, неэффективный кашель. ФЖЕЛ в таких случаях опускается ниже 20 %. Наконец, на IV стадии возможны состояния асфиксии и комы.

Лечебные методики на разных стадиях спинальной мышечной атрофии

При СМА показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и ФЖЕЛ со временем ухудшаются из-за увеличения мышечной слабости и сколиоза. Низкий показатель ЖЕЛ у пациентов со СМА является признаком ночной гиповентиляции и дыхательной недостаточности в дневное время. Значение ЖЕЛ на вдохе менее 1,1 л может свидетельствовать о повышенной подверженности легочным инфекциям. Снижение ФЖЕЛ до менее чем 1 л связано с повышенным риском развития дыхательной недостаточности и последующего летального исхода.

Лечебные методики при I стадии респираторных нарушений по причине СМА включают кинезотерапию на основе дыхательной гимнастики при лечебной физкультуре, тренировки с использованием дыхательных тренажеров, восстановление глоссофарингеального дыхания, а также иммунизацию против пневмококка и гриппа, как и профилактику острых респираторных вирусных инфекций.

Лечебные методики при II стадии респираторных нарушений предполагают мануальные приемы улучшения эффективности кашля, восстановление дренажной функции легких с помощью таких приборов, как интрапюльмональный перкуссионный вентилятор, откашливатель (инсуффлятор/экссуффлятор). При риске развития пневмонии на этой стадии СМА необходимо раннее назначение антибиотиков.

Лечебные методики при III стадии респираторных нарушений основаны прежде всего на использовании НИВЛ на время сна. Здесь очень важно соблюдать рекомендуемые параметры подобной вентиляции, выполнить индивидуальный подбор масок (носовых, ротоносовых или полнолицевых), активно применять увлажнители. Необходимо также следовать гигиеническим стандартам, в частности контролировать реальное время использования НИВЛ и не допускать кислородотерапию без НИВЛ.

Лечебные методики при IV стадии респираторных нарушений при СМА предполагают как можно более длительное сохранение дневной НИВЛ с использованием загубников. И только тогда, когда все возможности этого метода будут использованы, выполняется трахеостомия с постоянной вентиляционной поддержкой.

Какую вентиляцию легких выбираем для пациента со спинальной мышечной атрофией?

– Так что же выбрать для вашего пациента со СМА, – задала вопрос Светлана Эвальдовна, – ИВЛ или НИВЛ? ИВЛ предполагает 24-часовую вентиляцию легких и применяется в условиях отсутствия сознания у пациента, особенно часто – при СМА I типа. Применение этого метода подразумевает приоритет прогноза жизни. НИВЛ предполагает в основном 8–12 ч вентиляции легких, а всего не более 16 ч в сутки. НИВЛ применяется тогда, когда пациент находится в полном сознании, и чаще всего используется при СМА I–II типа. При использовании этого метода подразумевается приоритет качества жизни.

Показания к применению НИВЛ таковы:

- хроническая дневная гиперкапния с парциальным давлением диоксида углерода (PaCO_2) выше 45 мм рт. ст.;
- ночная гиперкапния PaCO_2 более 50 мм рт. ст.;
- дневная нормакапния с ростом чрескожного напряжения CO_2 (PtCO_2) свыше 10 мм рт. ст. ночью;
- быстрое и значительное снижение ЖЕЛ;
- перед операцией по коррекции сколиоза при ЖЕЛ менее 60 %;
- как паллиативная мера при одышке.

— Хотела бы теперь, — предложила эксперт, — обсудить основные принципы контроля и поддержания респираторной функции у пациентов со СМА в зависимости от их функционального состояния. Начнем с пациентов, которые не могут сидеть. За такими больными необходимо регулярное наблюдение. Им показано комбинированное дренирование мокроты. Всем младенцам с симптомами СМА рекомендуется раннее назначение НИВЛ для предотвращения прогрессирования дыхательной недостаточности, поддержания роста грудной клетки и уменьшения выраженности одышки.

Пациентам со СМА, которые не могут сидеть, показан подбор минимум 2 масок для НИВЛ, и по показаниям для них выполняется трахеостомия с дальнейшей искусственной вентиляцией легких.

Сидячим пациентам со СМА показано регулярное наблюдение. Всем пациентам с симптомами заболевания необходима НИВЛ по показаниям. Большинство пациентов начинают пользоваться НИВЛ при присоединении острой респираторной вирусной инфекции. Всем этим пациентам показано регулярное дренирование мокроты, а также сомнологическое исследование для выявления синдрома ночного апноэ.

— Для ходячих пациентов со СМА, — рассказала докладчик, — никаких проактивных вмешательств не требуется. В то же время им необходима регулярная оценка эффективности кашля, как и симптомов дыхательных расстройств во сне, а также измерение ЖЕЛ или ФЖЕЛ.

— Итак, надеюсь, — подытожила свое выступление Светлана Эвальдовна, — я убедила вас в том, что проблема нарушения респираторной функции у пациентов со СМА является очень серьезной. В то же время легочные расстройства при СМА предсказуемы, и возможна их профилактика. Уже существуют лечебные методики для профилактики прогрессирования респираторных нарушений. Ранняя инициация неинвазивной респираторной поддержки с положительным давлением на выдохе позволяет избежать прогрессирования дыхательной недостаточности и развития жизнеугрожающих состояний.

Пероральная патогенетическая терапия с системным действием: данные рутинной клинической практики

Доклад с таким названием представила заведующая психоневрологическим отделением № 3 Воронежской областной детской клинической больницы № 1, к.м.н. И.С. Клейменова.

— В нашем отделении, — заметила докладчик, — мы накопили уже 4-летний опыт использования патогенетической терапии у детей, страдающих СМА.

При детском населении Воронежской области 350 тыс. человек на учете со СМА у нас состоят 27 па-

циентов в возрасте от 10 до 17 лет. Доли мальчиков и девочек практически равны, и также примерно равны доли пациентов с I, II и III типами заболевания. Большинство наших пациентов могут сидеть (12 детей), ходят 8 пациентов, лежат 7 больных.

Большинство детей, а именно 14 пациентов, получают рисдиплам. Эти больные были включены в программу дорегистрационного доступа к препарату. Поскольку у многих из этих детей мы увидели положительную динамику, было решено оставить их на данной терапии.

Также 7 пациентов у нас получили онасемноген абепарвовек, 3 пациента продолжают терапию нусинерсеном, 3 — получают симптоматическую терапию. Один больной, уточнила эксперт, имеет тяжелое поражение головного мозга по причине асфиксии и находится дома на ИВЛ.

— Среди пациентов, получающих рисдиплам, — сообщила И.С. Клейменова, — у 2 больных диагностирован I тип СМА, у 9 — II тип, у 3 — III тип.

Далее Ирина Станиславовна представила клинический случай ребенка, получающего рисдиплам в связи со СМА I типа и имеющего 2 копии гена *SMN2*.

Возраст пациента на момент начала лечения составлял 7 мес. Оценка по шкале CHOP-INTEND соответствовала всего 3 баллам. Ребенок находился в крайне тяжелом состоянии. Со стороны нижних конечностей наблюдалась лишь минимальная двигательная активность в дистальных отделах ног. Движения в руках были возможны только в горизонтальной плоскости. Ребенок не мог повернуть голову в сагиттальной плоскости. Также у него было парадоксальное дыхание.

Этот пациент в течение 12 мес получал рисдиплам. В результате появились активные движения в конечностях, стали возможны повороты головы и всего тела на бок. Оценка по шкале CHOP-INTEND выросла до 24 баллов.

Далее лечение продолжалось 3 года 5 мес. Ребенок смог сидеть в детском кресле, заниматься с игрушками, совершать разнообразные движения головой, туловищем и конечностями. Оценка по шкале CHOP-INTEND составила 38 баллов.

После этого лечение рисдипламом продолжилось. Когда его продолжительность составила 80 мес, оценка по шкале CHOP-INTEND выросла до 39 баллов.

Благоприятный профиль безопасности рисдиплама

Следующий клинический случай, представленный экспертом, относился к девочке с 3 копиями *SMN2*, которая начала получать терапию рисдипламом в возрасте 6 лет 2 мес. На момент начала лечения оценка по шкале HFMSE составляла 31 балл, по шкале MFM — 32–46 %, в тесте 6-минутной ходьбы — всего 5 м. До на-

чала лечения девочка могла сидеть, садиться, но стоять только у опоры, ходить она не могла.

Всего через 2 мес терапии ридипламом пациентка смогла ходить. Оценка по шкале HFMSE составляла 31 балл, по шкале MFM-32 – 46 %, в тесте 6-минутной ходьбы результат составил 10 м. Когда возраст ребенка достиг 7 лет 5 мес, а продолжительность терапии к этому времени составила уже 1 год 8 мес, девочка смогла забраться на стул и впервые посмотреть в окно своей комнаты. Теперь ее движения стали более быстрыми, лучше скоординированными, девочка могла проходить всё бóльшие расстояния. Существенно улучшились показатели по всем шкалам.

Когда продолжительность патогенетической терапии составила 2 года 1 мес, девочка пошла в школу. Ходить она могла безо всяких технических средств.

В настоящее время продолжительность терапии составляет уже 3 года 8 мес. Функция посещения де-

вочкой школы и свободного передвижения внутри этого здания полностью сохраняется.

При последнем тестировании оценка по шкале HFMSE составляла 45 баллов, по шкале MFM-32 – 77 %, в тесте 6-минутной ходьбы – 154 м.

– За весь период наблюдения за этой пациенткой, – подытожила свое выступление Ирина Станиславовна, – мы отмечали непрерывную положительную динамику, и не было зарегистрировано ни одной нежелательной реакции. Итак, терапия препаратом ридиплам демонстрирует умеренную положительную динамику в состоянии симптоматических пациентов. Хороший профиль безопасности ридиплама подтвержден отсутствием нежелательных реакций, обусловленных применением препарата. Как препарат с системным действием, ридиплам демонстрирует положительную динамику в виде улучшения функции внешнего дыхания и снижения числа респираторных заболеваний.

Материал подготовил к.м.н. Александр Рылов.

