

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Особенности болевого синдрома
в онкопедиатрической практике*

*Коморбидность детского
церебрального паралича и эпилепсии
с аутизмом у детей*

Основные формы лейкоцистозов

*Генетическая детерминированность
рефрактерности течения
эпилепсии у детей с врожденными
церебральными параличами*

*Результаты иммуноферментного
анализа васкулоэндотелиального
фактора роста (VEGF) в сыворотке
крови у недоношенных новорожденных
с перинатальным гипоксическим
поражением центральной нервной
системы*



ТОМ 18
№

2—3

2 0 2 3

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



Е Ж Е К В А Р Т А Л 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.

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 18
№ 2–3
2 0 2 3

Учредители:

А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,

стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж

Тел./факс: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Статьи направлять *ответственному*

секретарю О.А. Пылаевой

e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Координатор по связям
с общественностью, журналист

Е.К. Моисеева

Редактор А.В. Лукина

Корректор Т.Н. Помилуйко

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения

И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,

base@abvpress.ru

Руководитель проекта

А.В. Донских,

+7 (499) 929-96-19,

a.donskih@abvpress.ru

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

и массовых коммуникаций

ПИ № ФС 77-22926

от 12 января 2006 г.

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

**Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.**

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

ISSN 2073-8803 (Print)

ISSN 2412-9178 (Online)

Русский журнал детской
неврологии.
2023. Том 18. № 2–3. 1–60.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2023.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 88083

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

Тираж 2000 экз. Бесплатно

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

Власов Павел Николаевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

VOL. 18

№ 2–3
2023

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow, 115478
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylaeva
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations,
journalist E.K. Moiseeva

Editor A.V. Lukina

Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service:

I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager

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

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

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

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

**The editorial board
is not responsible
for advertising content.**

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

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

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

© PH “ABV-Press”, 2023.

Pressa Rossii catalogue index:
88083.

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

2000 copies. Free distribution.

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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 of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- О.А. Суетина, Н.Е. Кравченко*
К вопросу об особенностях болевого синдрома в онкопедиатрической практике 8
- Б.А. Абусуева, М.А. Аскевова, М.Д. Шанавазова, Б.М. Насрутдинова,
М.Ю. Бобылова, А.С. Гаджиева*
Коморбидность детского церебрального паралича и эпилепсии с аутизмом у детей 14
- П.Л. Соколов, Н.В. Чебаненко, Д.М. Медная*
**Генетическая детерминированность рефрактерности течения эпилепсии у детей
с врожденными церебральными параличами. 22**
- Л.И. Минайчева, Е.Ю. Петлина, Е.Г. Равжаева, Г.Н. Сеитова*
Опыт наблюдения пациентов с миопатией Дюшенна 31
- Г.С. Голосная, О.Н. Красноруцкая, Н.А. Ермоленко, Д.А. Холичев, А.В. Огурицов*
**Результаты иммуноферментного анализа васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF)
в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим
поражением центральной нервной системы 38**

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А.А. Ершова, А.С. Котов*
Основные формы лейкодиistroфий. Лекция с описанием клинических случаев 45

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Н.В. Бронина, И.О. Щедеркина, Б.М. Курманов, Е.А. Бурцев, М.В. Натрусова, Г.О. Бронин*
**Анти-GAD-энцефалит у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток 52**

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- O.A. Suetina, N.E. Kravchenko*
On the question of the features of pain syndrome in oncopediatric practice 8
- B.A. Abusueva, M.A. Askevova, M.D. Shanavazova, B.M. Nasrutdinova,
M.Yu. Bobylova, A.S. Gadzhieva*
Comorbidity of cerebral palsy and epilepsy with autism in children 14
- P.L. Sokolov, N.V. Chebanenko, D.M. Mednaya*
Genetic determinism of epilepsy refractoriness in patients with congenital cerebral palsy. 22
- L.I. Minaycheva, E.Yu. Petlina, E.G. Ravzhaeva, G.N. Seitova*
Experience of observing patients with Duchenne myopathy 31
- G.S. Golosnaya, O.N. Krasnorutskaya, N.A. Ermolenko, D.A. Kholichev, A.V. Ogurtsov*
**Results of enzyme immunoassay of vasculoendothelial growth factor (VEGF) in blood serum
in premature newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system 38**

REVIEWS AND LECTURES

- A.A. Ershova, A.S. Kotov*
The main forms of leukodystrophies. Lecture and clinical cases 45

CLINICAL CASE

- N.V. Bronina, I.O. Schederkina, B.M. Kurmanov, E.A. Burtsev, M.V. Natrusova, G.O. Bronin*
**Anti-GAD encephalitis in a child with beta-thalassemia after allogeneic hematopoietic stem
cell transplantation 52**

К вопросу об особенностях болевого синдрома в онкопедиатрической практике

О.А. Суетина, Н.Е. Кравченко

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34

Контакты: Оксана Анатольевна Суетина oksanaanatolevna@yandex.ru

Введение. Характерные для онкологических болезней ноцицептивные и нейропатические боли могут осложняться психогенным компонентом, условия формирования которого у несовершеннолетних онкологических больных в настоящее время недостаточно изучены.

Целью исследования являлся клинический анализ психогенного болевого симптомокомплекса, выступающего изолированно или как компонент болевого расстройства, имеющего соматические предпосылки.

Материалы и методы. С использованием клинико-психопатологического метода проанализированы данные 60 пациентов 10–17 лет, проходящих лечение в онкологическом стационаре.

Результаты и выводы. Психогенная боль является составляющей полиморфного психогенного образования (нозогенной реакции), она развивается у детей с особым характерологическим складом при попадании в ситуацию больничного стресса.

Ключевые слова: болевой синдром, нейропатия, психогенная боль, дети, подростки, онкопедиатрия

Для цитирования: Суетина О.А., Кравченко Н.Е. К вопросу об особенностях болевого синдрома в онкопедиатрической практике. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):8–13. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-8-13>

On the question of the features of pain syndrome in oncopediatric practice

O.A. Suetina, N.E. Kravchenko

Research Center for Mental Health; 34 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Oksana Anatolyevna Suetina oksanaanatolevna@yandex.ru

Background. Nociceptive and neuropathic pains are characteristic of oncological diseases and can be complicated by a psychogenic component, the conditions for the formation of which in juvenile cancer patients are poorly studied.

Aim. A clinical analysis of a psychogenic pain symptom complex acting in isolation or as a component of a pain disorder with somatic prerequisites.

Materials and methods. Using the clinical and psychopathological method, 60 patients aged 10–17 years undergoing treatment in an oncological hospital were studied.

Results and conclusion. Psychogenic pain is a component of polymorphic psychogenic education (nosogenic reaction), it develops in children with a special characterological warehouse when they get into a situation of hospital stress.

Keywords: pain syndrome, neuropathy, psychogenic pain, children, adolescents, oncopediatrics

For citation: Suetina O.A., Kravchenko N.E. On the question of the features of pain syndrome in oncopediatric practice. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2):8–13. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-8-13>

Введение

Вопрос о болевом синдроме, его структуре и лечении в онкопедиатрической практике всегда сохраняет свою актуальность [1, 6–10]. Так, в детской онкологии боль отмечается более чем у половины больных, полу-

чающих противоопухолевую терапию [6]. Как указывает профессор А.Б. Данилов [3], боль — это сложный феномен, загадка которого еще окончательно не разрешена. Значимую роль в формировании болевого синдрома играют психологические факторы. Пережи-

вание боли, согласно взгляду психологов, подразумевает вовлеченность в этот процесс интеллектуальных и эмоциональных компонентов, с которыми связаны особенности восприятия болевых ощущений. В частности, был описан психологический феномен «катастрофизации боли», включающий 3 составляющие: преувеличение степени боли, представление о невозможности справиться с этой ситуацией (безнадежность), сосредоточенность на мыслях, связанных с болью (тревожные руминации). Также была предложена шкала для оценки выраженности этого явления [14, 15].

В 2020 г. Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) вместо прежнего определения боли от 1979 г. была предложена новая дефиниция этого феномена: «Боль – неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или напоминающее таковое переживание». Эксперты подчеркивают, что в этом новом определении отражены знания о ранее не описанных видах боли (нейропатической и дисфункциональной) [12]. Между тем суждение о типе боли при онкопатологии чрезвычайно важно не только для подбора купирующих боль препаратов, но и для решения специфических для онкологической практики вопросов, связанных с происхождением болевого синдрома (обусловлена ли боль распространением злокачественного процесса либо осложнениями тяжелой терапии или же является функциональной, не связанной с воздействием на нервную систему повреждающих факторов).

Согласно простой патогенетической классификации, болевые синдромы принято разделять на ноцицептивный (соматическая или висцеральная боль), нейропатический и дисфункциональный (включающий психогенную боль). Если ноцицептивная боль обусловлена активацией периферических болевых рецепторов вследствие воздействия на них повреждающих факторов, а нейропатическая боль возникает из-за поражения соматосенсорной части нервной системы, то дисфункциональная боль не определяется органическими причинами и развивается в связи с нейродинамическими и функциональными нарушениями в головном мозге [3]. Ноцицептивная боль при онкопатологии обычно бывает связана с прогрессированием злокачественного процесса и развитием метастазов. Болевые ощущения при этом постоянные или спазмообразные, боль ноющая или сжимающая, локализованная либо иррадиирующая в типичные зоны. Онкопедиатры умеют быстро ее распознавать. Причиной нейропатической боли при онкологических заболеваниях наиболее часто является поражение нервной системы как осложнение химиотерапии. Для диагностики нейропатической боли существует определенный алгоритм, а именно: 1) выяснение характера болевых ощущений; 2) исследование чувствительности

(сочетание симптомов выпадения и раздражения); 3) соответствие боли определенной нейроанатомической зоне [2, 3]. Иногда уже по жалобам пациента можно предположить подобный тип болевого расстройства. Так, характерная для нейропатии периферическая сенситизация, связанная с гипервозбудимостью периферических сенсорных нейронов, проявляется жгучими, колющими болями, «прострелом», парестезиями, дизестезиями, а центральная сенситизация, обусловленная гипервозбудимостью центральных сенсорных нейронов, клинически выражается в гиперталгии, аллодинии и так называемом феномене взвинчивания [3]. Присутствие этих клинических признаков может свидетельствовать о нейропатии даже без дополнительных инструментальных исследований. Преобладающие при онкологической патологии нейропатические и ноцицептивные боли, как показывает клиническая реальность, нередко могут осложняться психогенным болевым компонентом и таким образом носить сложный смешанный характер. На это указывают специалисты, занимающиеся проблемами боли [4, 5, 7–10]. «Чистые» дисфункциональные, в частности психогенные, боли у детей и подростков при онкологических заболеваниях встречаются значительно реже. Психогенная боль, по определению Всемирной организации здравоохранения, связана с наличием эмоционального конфликта или психологических проблем, являющихся главной причиной возникновения боли, хотя алгический синдром может манифестировать и вне явной связи со стрессом. Разные эмоции способны усиливать или ослаблять болевое ощущение [4, 5]. L. Lim [13] выделяет следующие диагностические критерии для верификации психогенной боли: 1) нет четкого начала, боль плохо локализована; 2) интенсивность боли связана с настроением пациента; 3) боль не купируется обезболивающими средствами, но значительно облегчается при приеме антидепрессантов и седативных препаратов; 4) боль не беспокоит пациента во время сна; 5) боль может сочетаться с невротическими расстройствами или расстройствами личности. В работах академика А.Б. Смудевича и представителей его школы [11] в качестве признаков, указывающих на возможный психогенный характер боли, отмечаются полиморфизм алгических проявлений, мигрирующий характер, отсутствие четкой проекции по отношению к отдельным органам и анатомическим образованиям, выраженность невротических (прежде всего конверсионных) расстройств. Несмотря на некоторые характеристики, возможно, указывающие на психогенное происхождение алгического расстройства, четкого диагностического алгоритма, в отличие от конкретных шагов при верификации ноцицептивной и нейропатической боли, для психогенной боли не существует. Вместе с тем ошибки в классификации боли могут приводить к неверному обезболиванию как при недо-

оценке, так и при преувеличении роли вклада психоэмоционального компонента в болевое восприятие; иногда не сразу удается выявить соматическую подоплеку боли; к тому же дети по сравнению со взрослыми по-другому оценивают и переживают боль, не всегда способны четко ее описывать и выразить [7].

В повседневной клинической практике прерогатива диагностики и лечения собственно психогенной боли принадлежит психиатрам. Распознавание этого расстройства нередко представляет достаточно сложную задачу, о возможных путях решения которой мы попытаемся сообщить в данной статье.

Цель настоящего исследования — клинический анализ ассоциированного с онкологическим заболеванием психогенного болевого симптомокомплекса, выступающего изолированно или же как компонент смешанного болевого синдрома, в клинической картине которого он занимает значимое место.

Материалы и методы

В НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделениях онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проанализировано психическое состояние 60 пациентов в возрасте от 10 до 18 лет, страдающих онкогематологическими заболеваниями (лейкозы, лимфомы) и солидными опухолями различной локализации, с жалобами на разнообразные боли. Все пациенты были направлены на консультацию онкопедиатрами (при обязательном согласии родителей или опекунов) и на момент обследования проходили лечение в детском онкологическом стационаре (получали лучевую и/или химиотерапию, хирургическое лечение). Необходимость консультации психиатра во всех случаях возникала после расширенного обследования (для исключения прогрессирования основного заболевания, осложнений лечения) и обосновывалась отсутствием клинически очевидных, объяснимых соматических предпосылок боли и неполным терапевтическим эффектом от применения стандартных обезболивающих препаратов.

В исследовании использовались клиничко-психопатологический метод, данные медицинской документации, сведения, полученные от родителей и медицинского персонала. Для оценки степени выраженности боли использовались субъективные характеристики интенсивности боли: «легкая», «умеренная», «сильная», в некоторых случаях у подростков применялась числовая ранговая шкала — зачеркивание цифр от 0 до 10 (числу 0 соответствовал дескриптор «боли нет», числу 10 — «самая сильная боль, какую только можно себе представить»).

Результаты и обсуждение

Из 60 обследованных пациентов у 32 был выявлен изолированный психогенный болевой синдром,

не согласующийся с данными дополнительных исследований и клиническими проявлениями основного заболевания, у 24 пациентов тип боли относился к сложному смешанному, когда соматические и психологические предпосылки формирования болевого расстройства сочетались, однако психогенные проявления в клинической картине алгий к моменту консультации психиатра выступали на передний план в клинической картине. Исключение составляли 4 пациента, болевой синдром у которых был обусловлен только соматической патологией, что первоначально не было верно расценено онкопедиатром.

Общими признаками у всех пациентов с психогенной болью, существующей в контексте онкологического заболевания, являлись несоответствие болевых ощущений данным объективных исследований, зависимость интенсивности боли от внешней ситуации и настроения, неустойчивость локализации алгий, своеобразное «болевое поведение».

Сложный смешанный тип алгического состояния наблюдался в случаях, когда психологические факторы не являлись причиной, «запускающей» боль, но, без сомнений, поддерживали ее перманентное существование. С современной точки зрения боль является результатом динамического взаимодействия разных факторов (соматических, психологических, социальных), а состояние эмоционального напряжения способно увеличивать и пролонгировать болевое ощущение [4, 5]. У детей со сложным смешанным видом алгий, несмотря на значительную редукцию или невыраженность соматических причин боли в ходе лечения, психалгический компонент болевого синдрома не исчезал и постепенно становился преобладающим. Выраженность боли была умеренной, в единичных случаях — сильной. В этой группе преобладали дети, находящиеся в пубертатном возрасте, в том числе в начале этого периода. Из них у 15 (7 мальчиков, 8 девочек; средний возраст — 11,3 года) пациентов боли в животе (схваткообразные, с ощущением тяжести, распирающего) и тошнота впервые возникли на фоне развития мукозита, который всегда ассоциирован с болевыми проявлениями и является осложнением химиотерапии. Болевые ощущения в таких случаях были обусловлены язвенным поражением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, т.е. характер боли вначале относился к ноцицептивному типу, имеющему соматическое происхождение. Однако в дальнейшем, несмотря на то что по мере лечения симптомы мукозита были полностью купированы, жалобы на боль, ощущение постороннего тела в горле, царапания и тошноту сохранялись, как и нарушения пищевого поведения с полным отказом от еды. У 9 больных (6 мальчиков и 4 девочки; средний возраст — 12,1 года) болевой синдром манифестировал при развитии явлений нейропатии как последствия химиотерапевтического лече-

ния, но степень выраженности нейропатического синдрома и так называемое болевое поведение (отказ от попыток ходить или стоять, нежелание двигаться, делать гимнастику, даже лежа в постели, из-за страха усиления болей в конечностях), с точки зрения неврологов и онкологов, не соответствовали объективным данным о глубине поражения.

Можно сказать, что у пациентов этой группы речь шла об особенностях восприятия болевых ощущений, преувеличении их, что было связано с тревожными опасениями и ожиданием их усиления. Не столько сама боль, которую дети описывали как умеренно интенсивную, сколько страх возобновления интенсивной боли был ведущим в формировании дезадаптивного болевого поведения. Присущие этим детям характерологические особенности (сочетание выраженных тревожных и истероидно-демонстративных черт) оказывались «почвой», способствующей развитию и длительному сохранению истерофобических реакций. Первоначальная боль, имеющая реальное соматическое основание, воспринималась как опасная и являлась причиной негативного эмоционального опыта, выступая как основной стрессовый фактор. Согласно данным психологических исследований, негативный опыт может усиливать эмоциональный ответ ребенка на болевые стимулы [7]. В связи со страхом дети стремились избегать «опасных» ситуаций, отказываясь есть после перенесенного мукозита, стоять или двигаться даже в пределах постели — после развития нейропатии, по-детски реконструируя причину возникновения боли («из-за еды» или «из-за движений»). По механизму развития этот вид боли являлся одной из составляющих нозогенного симптомокомплекса — психогенной реакцией, с характерным для подобных расстройств избегающим поведением.

В группе пациентов с «чистым» психогенным болевым синдромом преобладали лица женского пола (24 девочки против 8 мальчиков). Средний возраст пациентов был больше (14,5 года), чем в предыдущей группе. Манифестация не имеющих соматического обоснования разнообразных алгий в виде неопределенных неприятных ощущений в теле всегда была связана с субъективно значимыми событиями (информацией о случаях смерти в отделении, развитии осложнений у соседа по палате) и происходила на фоне накопления собственного негативного болевого опыта (операции, болезненные медицинские манипуляции). Клиническими особенностями болевого симптомокомплекса являлись мигрирующий характер боли без четкой локализации, отчетливая зависимость интенсивности боли от ситуации и преобладающего настроения. Характерными являлись утрированная пантомимика, гримасы, вздохи и красочность при описании пациентами болевых ощущений, использовались яркие словесные характеристики боли (схватывающая, щемя-

щая, свербящая, невыносимая). Все обследованные отмечали высокий уровень болевых ощущений — от «сильных» (15 пациентов) и «очень сильных» (в 14 случаях) до «нестерпимых» (3 случая). Боли усиливались накануне ожидаемых отрицательных событий (обследования, смены катетера, начала нового блока химиотерапии). Наблюдалась чрезмерная фиксация на любых соматических, болевых и физиологических ощущениях, склонность трактовать их как признаки утяжеления соматического неблагополучия, к которому врачи относятся без должного внимания. Наряду с экспрессивным описанием болевых ощущений наблюдалось частое несоответствие болевого поведения пациентов характеристикам боли, описанной ими как «ужасная», «непереносимая»: при успешном переключении внимания либо вне ситуации осмотра они как бы «забывали» о болевых ощущениях, охотно и быстро включались в другие темы, тянулись к общению со взрослыми, положительно реагировали на похвалу. Психогенные алгии сочетались с субдепрессивными, тревожными, ипохондрическими проявлениями и наблюдались у пациентов с личностными акцентуациями демонстративного и истероипохондрического круга, которые не достигали уровня сформированного расстройства личности. Во время манифестации болевых ощущений ранее нестойкие тревожно-ипохондрические высказывания и опасения учащались, фиксация на неприятных ощущениях становилась доминирующей в переживаниях пациентов, выраженность боли усиливалась от любой отрицательной информации (случаи смерти в отделении, плохие результаты анализов, сообщения о неудачных операциях), от рутинных внутрибольничных событий (предполагающиеся вскоре лечебные и диагностические процедуры). Формировался «порочный круг»: эмоциональный дистресс и болевые ощущения как бы «подпитывали» и обуславливали друг друга. Восприятие боли детьми во многом определялось реакцией родителей на болезнь. Эмоциональное напряжение и свой страх матери нередко демонстрировали в присутствии ребенка, выражая свои опасения и громко обсуждая его состояние с родными по телефону, могли говорить о «безысходности положения», высказывали свои страхи в присутствии пациента во время разговора с врачами в палате.

У этих детей при формировании психогенного болевого расстройства именно психогенные факторы, а не соматические причины являлись психологической предпосылкой манифестации боли и замедляли ее обратное развитие. В свою очередь, собственно психогенная боль являлась компонентом сложного полиморфного реактивного образования, которое можно рассматривать в рамках нозогенной реакции гипернозогического типа.

Наконец, у 4 пациентов (3 мальчика, 1 девочка; средний возраст — 13,5 года) в связи с отсутствием к моменту

направления на консультацию психиатра подтвержденных инструментально данных о соматических причинах боли жалобы на алгии рассматривались онкопедиатрами как неадекватные и преувеличенные. Эти 4 больных жаловались на упорные распирающие головные боли, рвоту по утрам (3 пациента), диффузные боли в животе, тошноту, связанную с приемом пищи (1 случай). Выраженность боли расценивалась детьми как умеренная. При осмотре пациентов, получении анамнестических сведений, расспросе о характере болевых ощущений и отношении к ним, анализе особенностей поведения подростков и типа взаимодействия с врачами и персоналом не были найдены критерии соответствия психогенному болевому расстройству. Исключение психогенного генеза болевых ощущений в этих случаях и рекомендация дальнейшего углубленного обследования с поиском соматического субстрата боли в итоге привели к обнаружению у этих больных признаков прогрессирования основного заболевания (нейролейкемия с повышением внутричерепного давления — у 3 пациентов) и тяжелого осложнения химиотерапии (нейтропенический энтероколит — у 1 пациентки). Этот клинический пример свидетельствует о том, что в онкопедиатрической практике существует возможность ошибочного распознавания психической патологии в случаях, когда соматические причины болевого расстройства еще не очевидны и не подтверждены результатами обследования.

Выводы

В практической деятельности онкопедиатра нередко возникает необходимость точной дифференциации болевого синдрома с целью определения дальнейшей тактики лечения пациента и предотвращения следования по ложному диагностическому пути. Ошибочная тактика возможна как в случаях игнорирования возможной психогенной составляющей в формировании болевого синдрома, так и в случаях, когда определяющая болевой синдром соматическая патология расценивается как связанная исключительно с психическим неблагополучием. При развитии психогенных болей одну из ведущих ролей играют особенности личностного склада, на которые необходимо обращать внимание при решении вопроса о типе болевого синдрома. Как показало наше исследование, психогенные боли (как в структуре сложного смешанного болевого синдрома, так и выступающие изолированно) наблюдались у детей и подростков с «особой» эмоционально-личностной структурой (склонных к драматизации, с низкой толерантностью к болевым ощущениям, тревожных, пугливых, мнительных, внушаемых, нуждающихся в повышенном внимании окружающих взрослых), которая служила «почвой», подготавливающей развитие нозогенных (психогенных) реакций при попадании в ситуацию больничного стресса и обеспечивающей пролонгацию этих реактивных образований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адамчук Н.М., Сорокина Е.Ю. Болевой синдром у детей с гемобластозами. Современное состояние проблемы. Медицина неотложных состояний 2018;5(92):66–70. Adamchuk N.M., Sorokina E.Yu. Pain syndrome in children with hemoblastoses. The current state of the problem. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy = Emergency Medicine 2018;5(92):66–70. (In Russ.)
2. Данилов А.Б. Диагностика нейропатической боли. Manage Pain 2018;1:49–51. Danilov A.B. Diagnosis of neuropathic pain. Manage Pain 2018;1:49–51. (In Russ.)
3. Данилов А.Б. Принципы терапии и ведения пациентов с нейропатической болью. Manage Pain 2018;1:54, 55. Danilov A.B. Principles of therapy and management of patients with neuropathic pain. Manage Pain 2018;1:54, 55. (In Russ.)
4. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. Современная терапия в психиатрии и неврологии 2013;1:30–6. Danilov A.B., Danilov Al.B. Biopsychosocial and cultural model and chronic pain. Sovremennaya terapiya v psikhiiatrii i nevrologii = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology 2013;1:30–6. (In Russ.)
5. Данилов А.Б., Исагулян Э.Д., Макашова Е.С. Психогенная боль. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(11):103–8. Danilov A.B., Isagulyan E.D., Makashova E.S. Psychogenic pain. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2018;118(11):103–8. (In Russ.)
6. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В. и др. Новые клинические рекомендации Всемирной организации здравоохранения по терапии онкологической боли у взрослых и подростков. Res Pract Med J 2021;8(2):90–108. Kaprin A.D., Abuzarova G.R., Nevzorova D.V. et al. New clinical guidelines of the World Health Organization for the treatment of cancer pain in adults and adolescents. Res Pract Med J 2021;8(2):90–108. (In Russ.)
7. Клипинина Н.В. Психологические особенности и методы оценки боли у детей и подростков с жизнеугрожающими заболеваниями. Pallium: паллиативная и хосписная помощь 2019;1:36–9. Klipinina N.V. Psychological characteristics and methods for assessing pain in children and adolescents with life-threatening diseases. Pallium: palliativnaya i hospisnaya pomoshch = Pallium: Palliative and Hospice Care 2019;1:36–9. (In Russ.)
8. Кораблина А.Д., Попенко Н.В. Особенности болевого синдрома у онкологических больных. Психологическое здоровье человека: жизненный ресурс и жизненный потенциал: материалы VII Международной научно-практической конференции. Красноярск, 2021. С. 367–372. (In Russ.) Korablina A.D., Popenko N.V. Features of pain syndrome in cancer patients. Human Psychological Health: Life Resource and Life Potential: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference. Krasnoyarsk, 2021. Pp. 367–372. (In Russ.)
9. Пшонкин А.В. Хронический болевой синдром у онкологических паллиативных пациентов детского возраста в России. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2019;98(1):115–21. Pshonkin A.V. Chronic pain syndrome in oncological palliative pediatric patients in Russia. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo =

- Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky 2019;98(1):115–21. (In Russ.)
10. Савва Н.Н., Биккулова Д.Ш., Кумирова Э.В. и др. Клинические рекомендации. Болевой синдром у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (часть 1). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;4(2):100–10. Savva N.N., Bikkulova D.Sh., Kumirova E.V. et al. Clinical recommendations. Pain syndrome in children in need of palliative care (part 1). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;4(2): 100–10. (In Russ.)
 11. Смудевич А.Б. Ипохондрия и соматоформные расстройства. М.: Логос, 1992. 175 с. Smulevich A.B. Hypochondria and somatoform disorders. Moscow: Logos, 1992. 175 p. (In Russ.)
 12. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В. и др. Новое определение боли Международной ассоциацией по изучению боли. Российский журнал боли 2020;18(4):5–7. DOI: 10.17116/pain2020180415 Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V. et al. New definition of pain by the International Association for the Study of Pain. Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain 2020;18(4):5–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/pain2020180415
 13. Lim L.E. Psychogenic pain. Singapore Med J 1994;35:519–22.
 14. Sullivan M.J.L., Bishop S.R., Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. Psychol Assess 1995;7(4):524–32. DOI: 10.1037/1040-3590.7.4.524
 15. Sullivan M.J.L., Thorn B., Haythornthwaite J.A. et al. Theoretical Perspectives on the Relation Between Catastrophizing and Pain. Clin J Pain 2001;1(17):52–64.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Сутина / O.A. Suetina: <https://orcid.org/0000-0003-4800-4329>

Н.Е. Кравченко / N.E. Kravchenko: <https://orcid.org/0000-0001-5627-8018>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Research Center for Mental Health.

Статья поступила: 02.02.2023. **Принята к публикации:** 15.05.2023.

Article submitted: 02.02.2023. **Accepted for publication:** 15.05.2023.

Коморбидность детского церебрального паралича и эпилепсии с аутизмом у детей

Б.А. Абусуева¹, М.А. Аскевова¹, М.Д. Шанавазова¹, Б.М. Насрутдинова², М.Ю. Бобылова³, А.С. Гаджиева¹

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Дагестан, 367000 Махачкала, площадь им. В.И. Ленина, 1;

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

³ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова maria_bobylova@mail.ru

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) примерно в 50 % случаев сочетается с эпилепсией. Лечение эпилепсии влияет на реабилитацию ДЦП (прежде всего ограничивает ее), а реабилитация ДЦП нередко провоцирует эпилептические приступы. Эпилепсия у детей с ДЦП часто проявляется в форме энцефалопатии развития и эпилептической, для которой характерны эпилептиформная активность по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства высокого индекса представленности на электроэнцефалограмме (до 100 %), редкие, но тяжелые эпилептические приступы статусного течения, психические нарушения по типу аутоподобного поведения (так называемый атипичный аутизм) и нарушения речевой коммуникации. Проблема коморбидности ДЦП, эпилепсии и аутизма нуждается в дальнейшем изучении и выработке индивидуальных терапевтических подходов для пациентов.

Цель исследования – изучить особенности расстройства аутистического спектра в группе детей с сочетанием ДЦП и эпилепсии.

Материалы и методы. Обследовано 100 пациентов в возрасте 3–10 лет с различными формами ДЦП, сочетающимися с эпилепсией, для выявления клинических особенностей расстройства аутистического спектра в данной категории больных. Критерии включения в исследование: возраст 3–10 лет; верифицированный диагноз эпилепсии в сочетании с ДЦП и расстройством аутистического спектра; наличие информированного согласия родителей пациента на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: тяжелые соматические заболевания и расстройства органов чувств (в частности, кифосколиоз, гастростома и др., а также глухота, слепота); возраст младше 3 или старше 10 лет.

Результаты. Средний возраст первичного обращения к психиатру составил $5,4 \pm 0,5$ года. Причинами обращения к психиатру послужили нарушения коммуникативной сферы (76 % случаев), снижение глазного контакта (75 %), отсутствие различий между одушевленными и неодушевленными предметами (66 %), отсутствие сострадания к окружающим или домашним животным (100 %), дисфорические расстройства (77,1 %), агрессия по отношению к окружающим (55 %), аутоагрессия (40 %), фобии (90 %), нарушение речевого развития (18 %). Перинатальное поражение головного мозга диагностировано в 100 % случаев. Эпилепсия проявлялась фокальными моторными приступами. Пациенты с комплексным лечением (медикаментозными препаратами и педагогической коррекцией) имеют более выраженную положительную динамику по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозную терапию или только реабилитацию ($p < 0,05$).

Выводы. У детей с сочетанием ДЦП и эпилепсии причиной аутизма являются перинатальные поражения центральной нервной системы, а также тяжесть двигательной патологии и наличие продолженной эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Аутизм в этой группе детей требует своевременного распознавания и медикаментозной и педагогической коррекции.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, расстройство аутистического спектра, аутизм, эпилептиформная активность, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, энцефалопатия развития и эпилептическая, дисфорические расстройства, агрессия, реабилитация

Для цитирования: Абусуева Б.А., Аскевова М.А., Шанавазова М.Д. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и эпилепсии с аутизмом у детей. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):14–21. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-14-21>

Comorbidity of cerebral palsy and epilepsy with autism in children

B.A. Abusueva¹, M.A. Askevova¹, M.D. Shanavazova¹, B.M. Nasrutdinova², M.Yu. Bobylova³, A.S. Gadzhieva¹

¹Dagestan State Medical University; 1 Ploshchad im. V.I. Lenina, Makhachkala 367000, Republic of Dagestan;

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

³Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Background. Cerebral palsy is often combined with epilepsy (up to about 50 % of children). The treatment of epilepsy limits the rehabilitation of cerebral palsy, and the rehabilitation of cerebral palsy often provokes epileptic seizures. Epilepsy in children with cerebral palsy is often manifested in a form of developmental and epileptic encephalopathy with spike-and-wave activation in sleep, which is characterized by epileptiform activity according to the type of benign epileptiform patterns of childhood with a high index on the electroencephalogram (up to 100 %), severe epileptic seizures of a status course, and mental disorders by type autism-like behavior (the so-called atypical autism) and disorders of speech communication. The problem of comorbidity of cerebral palsy, epilepsy and autism remains relevant and needs further study.

Aim. To study the features of autism spectrum disorder in a group of children with a combination of cerebral palsy and epilepsy.

Materials and methods. We examined 100 patients aged 3–10 years with various forms of cerebral palsy, combined with epilepsy, to identify the clinical features of autism spectrum disorder. Criteria for inclusion in the study: age 3–10 years; verified diagnosis of epilepsy in combination with cerebral palsy and autism spectrum disorder; informed consent of the patient's parents to participate in the study. Criteria for exclusion from the study: severe somatic diseases and disorders of the sense organs (in particular, kyphoscoliosis, gastrostomy and others, as well as deafness, blindness); age less than 3 or more than 10 years.

Results. The average age of visiting a psychiatrist was 5.4 ± 0.5 years. The reasons for visit were: violation of the communication (76 %), decreased eye contact (75 %), lack of compassion for surrounding or adjacent animals (100 %), dysphoric disorders (77.1 %), aggression (55 %), autoaggression (40 %), phobias (90 %), impaired speech development (18 %). Perinatal brain damage was diagnosed in 100 % of cases. Epilepsy was manifested by focal motor seizures. Patients with complex treatment (drugs and pedagogical correction) have more pronounced positive dynamics compared with patients who received only drug therapy or only rehabilitation ($p < 0.05$).

Conclusion. In children with a combination of cerebral palsy and epilepsy, the cause of autism is perinatal lesions of the central nervous system, as well as the severity of motor pathology and the presence of continued epileptiform activity on the electroencephalogram. Autism in this group of children requires timely recognition and medical and pedagogical correction.

Keywords: cerebral palsy, autism spectrum disorder, epileptiform activity, benign epileptiform discharges of childhood, benign epileptiform patterns of childhood, developmental encephalopathy and epileptic, dysphoric disorders, aggression, rehabilitation

For citation: Abusueva B.A., Askevova M.A., Shanavazova M.D. et al. Comorbidity of cerebral palsy and epilepsy with autism in children. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2023;18(2):14–21. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-14-21>

Введение

В последнее время констатируют рост заболеваемости расстройством аутистического спектра (РАС) в детской популяции, в том числе и среди детей с детским церебральным параличом (ДЦП) и эпилепсией [1]. Аутизм является полиэтиологичным состоянием с наследственной предрасположенностью. Большинство случаев так называемого атипичного аутизма связаны с органическим поражением центральной нервной системы на различных этапах дородового онтогенеза и эмбриогенеза, а также являются результатом черепно-мозговых травм [4, 11]. Частота встречаемости ДЦП среди детской популяции составляет 2–3 %; у детей с аутизмом этот показатель заметно выше и достигает

10–30 %. Распространенность эпилепсии у детей с РАС составляет около 20–30 % [5, 17, 18, 22].

Отмечается 2 возрастных пика эпилептических приступов при РАС: 1-й пик частоты отмечается в дошкольном возрасте, а 2-й пик – в подростковом [7]. По данным исследований некоторых авторов, у детей с аутизмом и эпилепсией наблюдаются приступы с фокальным, генерализованным или комбинированным началом, а у взрослых преобладают фокальные приступы [8, 13, 19]. Патологические изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с РАС имеют место даже при отсутствии эпилептических приступов [6, 9]. При этом на ЭЭГ могут отмечаться как неспецифические изменения, так и эпилептиформная

активность (региональная, мультирегиональная и др.) [21]. Во многих случаях на ЭЭГ выявляется продолженная региональная и диффузная эпилептиформная активность типа доброкачественных эпилептиформных паттернов детства с резким нарастанием индекса в фазу медленного сна — до 85 % и более на пролонгированных эпохах записи [12, 14]. По данным зарубежных авторов, эпилептиформная активность во время сна была зарегистрирована у большинства пациентов — в 60,7 % случаев [21, 24].

На фоне продолженной эпилептиформной активности при полном отсутствии приступов описано развитие острых психозов (депрессивных, тревожных и шизофреноподобных), которые получили название «психотическая эпилепсия» [9, 10].

Критерии установления диагноза РАС по Международной классификации болезней 10-го пересмотра:

- 1) нарушения в сфере социального общения;
- 2) нарушения в коммуникативной сфере;
- 3) поведенческие нарушения;
- 4) специфичность речевого и интеллектуального развития;
- 5) двигательные нарушения;
- 6) особенности восприятия — обостренная чувствительность;
- 7) аутоагрессия;
- 8) нарушения чувства самосохранения.

Критерии Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) (2017) для установления диагноза эпилепсии [15]:

- наличие не менее 2 непровоцируемых (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом не менее 24 ч;
- наличие 1 непровоцируемого (или рефлекторного) приступа при возможности рецидива приступов с таким же риском, как после 2 непровоцируемых приступов (по крайней мере 60 %) в течение ближайших 10 лет;
- точно установленный диагноз эпилептического синдрома.

Целью данного исследования являлся анализ клинических особенностей РАС у детей с ДЦП и эпилепсией.

Материалы и методы

Настоящее исследование проводилось нами на базе центра лечебной педагогики и нейрокоррекции “Logokids” в период с 2018 по 2021 г. Родители детей с РАС подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании приняли участие 100 пациентов в возрасте от 3 до 10 лет, среди которых преобладали мальчики: 66 мальчиков и 34 девочки. В целом при анализе популяции детей с РАС было отмечено, что у мальчиков аутизм встречается в 4 раза чаще [17].

Проведено изучение историй болезней, амбулаторных карт пациентов, заключений психолого-педагогической службы. Также выполнены анализ анамнестических данных, оценка неврологического и психического статуса. Применялись специальные экспериментальные тесты для исследования памяти, интеллекта, внимания, мышления, эмоционально-волевой сферы.

Для изучения возможности интеллектуальной деятельности использовали таблицы Равена. Для определения уровня когнитивных функций, а именно процессов памяти и расстройства понятийного мышления, применялись методика «10 слов» и метод «Пиктограмма», предложенные А.Р. Лурией. С помощью методики «Исключение предмета» оценивались процессы внимания. Оценка мышления проводилась с помощью методики «Классификация предмета». Проективные методики «Дом—дерево—человек», тест Люшера, тест «Несуществующее животное» использовались для изучения нейрофизиологического состояния пациента и выявления качеств и черт личности.

Также проведен анализ рутинных ЭЭГ и результатов видеоэлектроэнцефалографического мониторинга сна.

Достоверность полученных данных оценивалась с помощью статистической обработки с использованием Т-критерия Стьюдента.

Симптомы РАС становятся заметными в раннем возрасте, и проведение коррекционных мероприятий целесообразно начинать как можно раньше, поэтому важно определить возраст первичной обращаемости пациентов и возраст верифицированного диагноза РАС [2, 3]. С этой целью в нашем исследовании был проведен анализ возраста первичной обращаемости пациентов и возраста установления диагноза РАС.

Результаты и обсуждение

Первичная обращаемость к психиатру из 100 пациентов до 5 лет составила 13 (13 %) случаев, от 5 до 10 лет — 48 (48 %). При этом средний возраст первичного обращения к психиатру составил $5,4 \pm 0,5$ года. Очевидно, что до 5 лет первичная обращаемость низкая. Это можно объяснить тем, что у многих родителей отмечается страх установления такого диагноза и постановки на учет к психиатру, а также низкой осведомленностью родителей о клинических проявлениях РАС. Тем временем все специалисты в области коррекции РАС отмечают большое значение раннего (до 5-летнего возраста) начала реабилитационных мероприятий [16, 20]. В нашем исследовании первичная обращаемость за психиатрической помощью имела 2 пика: в 5 и 7 лет. Первый пик был связан с началом дошкольного обучения, а 2-й пик приходился на возраст психолого-педагогической комиссии при оформлении школьного обучения.

Причины первичного обращения к психиатру. Главным проявлением нарушения коммуникативной сфе-

ры оказалась болезненная реакция на контакт с незнакомыми людьми (76 %), которая выражается звонким плачем, попытками спрятаться, убежать, аутоагрессией и агрессией.

Глазной контакт снижен у 75 % пациентов. При этом взгляд больных невозможно привлечь какими-либо действиями, даже громким звуком.

У 66 % пациентов наблюдалась невозможность разграничения одушевленных и неодушевленных предметов, которая проявлялась в несвойственном поведении по отношению к окружающим или домашним животным. 100 % детей не проявляли сострадания, сопереживания к эмоциональному состоянию своих сверстников. И наоборот, пациенты не чувствовали необходимости в психологической поддержке.

У 77,1 % больных отмечались дисфорические расстройства в виде лабильности настроения, причем период вспышки гнева или эйфории варьировал от нескольких десятков минут до нескольких дней. Также отмечались высокая раздражительность, плаксивость, беспокойное поведение. В такие периоды наблюдалось снижение коммуникативных функций детей: при попытках установить с ними контакт отмечалось усиление моторных реакций (стереотипных действий как проявления кататонического синдрома [17]).

Агрессия по отношению к окружающим выявлена у 55 % исследуемых. Она выражалась неукротимым желанием детей щипать, кусать и дергать за волосы. Чаще всего ребенок проявляет враждебность по отношению к матери или к членам семьи, к которым он привязан. Также объектом агрессии могут служить неодушевленные предметы, которые ребенок преднамеренно портит.

Аутоагрессивные действия отмечались у 40 % детей с РАС и проявлялись в виде ударов по голове, лицу, кусания частей своего тела.

В сфере поведения мы отмечали различные фобии, проявляющиеся у 90 % пациентов с РАС.

У 18 % пациентов с РАС отмечено нарушение речевого развития, которое проявляется отсутствием разговорной речи. Отсутствовала фразовая речь; пациенты говорили отдельные слова, не связанные по смыслу (эхолалии).

Нарушения в двигательной сфере присущи основной доле больных с РАС. Спастичность в правых или левых конечностях наблюдалась у 39 % пациентов. Нарушение мелкой моторики было обнаружено у 80 %.

Данные анамнеза. Социальный анамнез. Проведены анализ уровня образования родителей детей с РАС, ДЦП и эпилепсией, изучение их профессиональной деятельности. В подавляющем большинстве случаев у отцов исследуемых лиц имелось высшее образование (65 %). Сфера деятельности отцов исследуемых больных в большинстве случаев распространяется на область естественнонаучного профиля (62 %). При изучении уровня образования и сферы деятельности матерей исследуемых детей был выявлен численный перевес среди них женщин, имеющих высшее образование, – 44 %. Среди родителей пациентов с РАС отмечается преобладание лиц, имеющих высшее физико-математическое образование и работающих в сфере физики и программирования.

Перинатальный анамнез детей с РАС при эпилепсии и ДЦП отягощен в 100 % случаев. Часто встречающимися факторами патологии беременности у матерей при РАС являются нефропатия, гестозы, фетоплацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, хроническая внутриматочная инфекция.

Осложнениями интранатального периода являлись стремительные роды, слабость родовой деятельности, тазовое предлежание плода, обвитие плода пуповиной, отслойка плаценты, предлежание плаценты, асфиксия плода, длительный безводный период.

Оценка тяжести РАС исследуемых детей в зависимости от отягощенности перинатального периода. Число детей с тяжелыми формами аутизма гораздо ниже при нормальной беременности и родах по сравнению

Таблица 1. Степень тяжести расстройства аутистического спектра и патология беременности и родов, n (%)

Table 1. Severity of autism spectrum disorder and pathology of pregnancy and childbirth, n (%)

Фактор риска Risk factor	Наличие у детей проявлений аутизма The presence of autism in children	
	Тяжелой степени Severe	Легкой и средней степени Mild and moderate
Наличие у матери патологии беременности и родов Presence of pathology of pregnancy and childbirth in the mother	43 (89,5)	21 (47,7)
Отсутствие у матери патологии беременности и родов Absence of pathology of pregnancy and childbirth in the mother	5 (10,4)	23 (52,2)
Всего <i>Total</i>	48 (100)	44 (100)

Таблица 2. Неврологическая патология у детей с расстройством аутистического спектра, n = 100

Table 2. Neurological pathology in children with autism spectrum disorder, n = 100

Диагноз Diagnosis	Число пациентов, n Number of patients, n
Перинатальные поражения центральной нервной системы: Perinatal lesions of the central nervous system:	81
гипоксически-ишемические hypoxic-ischemic	62
внутриутробные инфекции intrauterine infections	11
внутричерепные родовые травмы intracranial birth trauma	8
Гидроцефалия Hydrocephalus	8
Нейроинфекция Neuroinfection	7
Нейротравма Neurotrauma	4

с группой пациентов, рожденных от матерей с отягощенным акушерским анамнезом (табл. 1).

В наше исследование включено 100 пациентов с РАС при ДЦП и эпилепсии. Из них под наблюдением у невролога с раннего неонатального периода в связи с энцефалопатией, связанной с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) гипоксически-ишемической этиологии, находился 81 пациент; остальные диагнозы включали шунтированную гидроцефалию (8 пациентов), последствие перенесенной нейроинфекции (7 пациентов), последствие травматического поражения ЦНС (4 пациента). Экстрапирамидные нарушения (гиперкинезы) появились в клинической картине у 8 пациентов старше 3 лет (табл. 2).

Следует отметить преобладание пациентов с тяжелым течением РАС среди больных с тяжелой степенью поражения головного мозга. У пациентов с легкой и средней

степенью поражения ЦНС не наблюдалось достоверных различий между пациентами с тяжелой, легкой и среднетяжелой формами РАС (табл. 3).

Таким образом, мы наблюдаем высокую долю пациентов с РАС с перинатальным поражением ЦНС в анамнезе. Бесспорным фактом является влияние нарушений функции нервной системы на психическое развитие у пациента с РАС.

Эпилепсия и ДЦП при РАС. По данным литературы, среди пациентов с РАС чаще встречаются неврологические заболевания [5]. По мнению ряда авторов, у 35 % пациентов РАС имеет органическую этиологию в виде поражения ЦНС в перинатальном периоде [7, 8].

В нашем исследовании частота встречаемости эпилепсии при РАС составила 34 %. Различные исследования в этой области показывают достаточно широкую вариабельность частоты – от 2,2 до 40–46 % [23, 25].

Таблица 3. Взаимосвязь между тяжестью расстройства аутистического спектра и степенью тяжести поражения центральной нервной системы

Table 3. The relationship between the severity of autism spectrum disorder and central nervous system lesions

Степень тяжести поражения центральной нервной системы Severity of damage to the central nervous system	Число пациентов, n Number of patients, n	Степень тяжести расстройства аутистического спектра Severity of autism spectrum disorder	
		Тяжелая Severe	Легкая и умеренная Mild and moderate
Тяжелая, n (%) Severe, n (%)	62	57 (92,1)	5 (7,8)
Средняя и легкая, n (%) Moderate and mild, n (%)	38	12 (30,4)	16 (69,5)
Всего, n Total, n	100	69	21

При установлении причинно-следственной связи эпилепсии и аутизма необходимо учитывать дебют заболевания. Чаще РАС проявляется в возрасте от 1,5 до 5 лет. При этом если дебют клинических пароксизмов наблюдается до 3–5 лет, эпилепсия может явиться причиной РАС. Аналогично эпилепсия с возрастом дебюта после 6 лет может быть следствием аутизма. Было показано, что у детей с дебютом эпилепсии в возрасте до 2 лет аутизм встречается чаще (7,1 %), чем у детей с дебютом клинических пароксизмов в возрасте от 2 до 15 лет (2,9 %) [20, 23].

Анализ данных ЭЭГ. В возрасте до 7 лет эпилептиформная активность регистрировалась у 39 пациентов. По морфологии эпилептиформная активность соответствовала доброкачественным эпилептиформным паттернам детства с типичной локализацией в центрально-темпоральных областях, с нарастанием индекса во сне. У 20 % пациентов после 7 лет эпилептиформная активность выявлялась в лобных областях.

Характер эпилептических приступов у детей с ДЦП и РАС. При дебюте эпилепсии в возрасте до 7–8 лет преобладали фокальные моторные приступы, а при дебюте эпилепсии после 8 лет — фокальные, билатеральные тонико-клонические приступы. Приступы возникали с частотой 1–2 раза в неделю. Гемиклонические приступы отмечены у 35,2 % пациентов, эпилептические спазмы — у 26,4 %.

Анализ данных литературы, опубликованной в период с 2010 по 2021 г., посвященной встречаемости эпилепсии у детей с РАС, выявил взаимосвязь сопутствующих неврологических нарушений с развитием эпилепсии. По данным К.Ю. Мухина и соавт. (2018), А.Т. Berg и соавт. (2010), в 6 % случаев у детей с аутизмом встречается эпилепсия без сопутствующего неврологического дефицита [15, 20]. Сочетание РАС с эпилепсией при ДЦП достигает 45 %. При этом ведущим ядром РАС являются нарушения речевого развития (непонимание обращенной речи и вследствие этого позднее формирование экспрессивной речи). Некоторые авторы связывают эти нарушения с дисфункцией височной доли при продолженной спайк-волновой активности на ЭЭГ [14, 15, 19, 20].

Терапия включала медикаментозные препараты и психолого-педагогическую коррекцию.

Медикаментозная терапия включала антиэпилептические препараты (вальпроат, карбамазепин, ламотриджин), нейролептики (галоперидол, алимемазин, клозапин), антидепрессанты (флуоксетин, кломипрамин), транквилизаторы (диазепам, клоназепам, нитразепам), ноотропные препараты (аминофенилмасляная кислота, гопантеновая кислота, когитум,

кортексин), сосудистые препараты (циннаризин, этилметилгидроксисукцинат), ацетазоламид.

В исследовании E.W. Viscidi и соавт. (2014) вальпроат натрия в основной группе достоверно уменьшал симптомы раздражительности при сравнении с результатами контрольной группы [25]. А.Т. Berg и соавт. (2010) описали опыт применения вальпроевой кислоты в суточной дозе 20 мг/кг у 10 детей с РАС и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на ЭЭГ: через 6 и 12 мес после начала лечения у 6 из 10 больных отмечалось улучшение когнитивных функций. Следует отметить, что комбинированное лечение с применением антиэпилептических препаратов и нейролептиков привело к достижению клинической и электроэнцефалографической ремиссии у всех пациентов [20]. В нашем исследовании у 14 (14 %) пациентов отмечено клиническое и электроэнцефалографическое улучшение.

Психолого-педагогическая коррекция направлена на повышение адаптивных способностей, улучшение коммуникативных функций, развитие речи, мелкой моторики. Реабилитация осуществлялась 2-недельными курсами 2 раза в год в 2 этапа, в процессе пребывания в центре по типу дневного стационара. В коррекционном процессе принимали участие психологи, дефектологи, логопеды, педагоги-психологи, врач-физиотерапевт, инструкторы лечебной физкультуры, массажисты, музыкальные работники.

Первый этап реабилитации — индивидуальный. Занятия с ребенком осуществлялись 3 раза в неделю продолжительностью 30 мин. Основным направлением этого этапа была изобразительная и музыкальная деятельность.

Второй этап проходил в групповой форме с использованием методов игровой и арт-терапии. Основными целями были развитие школьных навыков и коррекция поведенческих нарушений.

60 (60 %) пациентов получали медикаментозное лечение, но не получали психолого-педагогическую помощь, а 40 (40 %) больных наряду с медикаментозным лечением участвовали в психолого-педагогических реабилитационных мероприятиях.

Отмечается достоверная положительная динамика у 29 (29 %) больных в группе пациентов, получавших комплексное лечение (рис. 1).

В группе детей, которые не получали психолого-педагогическую коррекцию, положительная динамика отмечалась лишь у 6 (6 %) пациентов (рис. 2).

Достоверно установлено, что пациенты с положительной динамикой преобладают среди детей, которые получали комплексное лечение. Подтверждена статистическая достоверность данных ($p < 0,05$).

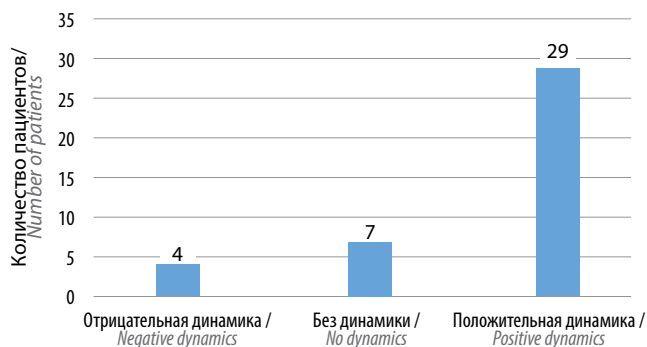


Рис. 1. Динамика развития пациентов после комплексного лечения
Fig. 1. Dynamics of patients' development after complex treatment

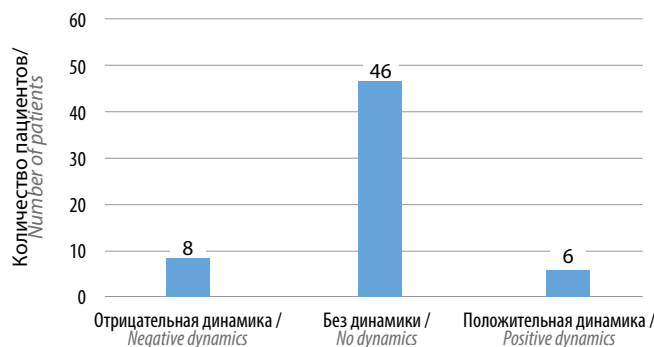


Рис. 2. Динамика развития пациентов после медикаментозного лечения
Fig. 2. Dynamics of patients' development after drug treatment

Выводы

Таким образом, у вошедших в настоящее исследование пациентов наиболее устойчивыми нарушениями являются нарушения в коммуникативной сфере. В ходе исследования было выявлено, что степень тяжести РАС находится в прямой зависимости от степени отягощенности акушерского анамнеза. Отмечается высокая доля пациентов с РАС с нарушением функции

нервной системы. Чем выше степень тяжести патологии со стороны ЦНС, тем тяжелее протекает РАС у детей.

Также следует отметить необходимость проведения комплекса реабилитационных, психолого-педагогических и коррекционных мероприятий на протяжении длительного периода времени с целью успешной социализации таких детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Акваева Д.Ж., Боброва В.В. Коэффициент людей с расстройствами аутистического спектра в мире и альтернативные методы его коррекции и лечения. Научное обозрение. Педагогические науки 2019;1:54–8. Akbaeva D.Zh., Bobrova V.V. Coefficient of people with autism spectrum disorders in the world and alternative methods of its correction and treatment. Scientific review. Pedagogicheskie nauki = Pedagogical sciences 2019;1:54–8. (In Russ.)
- Архипова Е.Ф., Семенова К.А. Синдромы нарушений предречевого и речевого развития и их коррекция. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. М., 2008. С. 142–185. Arkhipova E.F., Semenova K.A. Syndromes of disorders of pre-speech and speech development and their correction. Restorative treatment of children with perinatal damage to the nervous system and cerebral palsy. Moscow, 2008. Pp. 142–185. (In Russ.)
- Аршатская О.С. Психологическая помощь ребенку раннего возраста при формирующемся детском аутизме. Дефектология 2005;2:46–56. Arshatskaya O.S. Psychological assistance to an early age child with emerging childhood autism. Defektologiya = Defectology 2005;2:46–56. (In Russ.)
- Белюсова Е.Д., Ермаков А.Ю. Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(4–2):52–8. Belousova E.D., Ermakov A.Yu. Epileptic encephalopathy with prolonged spike-wave activity in sleep: literature review. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov 2014;114(4–2):52–8. (In Russ.)
- Гиллберг К., Питерс Т. Аутизм: медицинские и педагогические аспекты. СПб.: Владос, 2005. 124 с. Gillberg K., Peters T. Autism: medical and pedagogical aspects. Saint Petersburg: Vlados, 2005. 124 p. (In Russ.)
- Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. Вестник эпилептологии 2012;1:3–12. Glukhova L.Yu. Autistic epileptiform regression. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2012;1:3–12. (In Russ.)
- Горюнова А.В. Неврологические предшественники и маркеры предрасположенности к шизофрении. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. Goryunova A.V. Neurological precursors and markers of predisposition to schizophrenia. Abstract. dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 1995. (In Russ.)
- Заваденко Н.Н., Давыдова Л.А. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018;63(4):43–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-43-51. Zavadenko N.N., Davydova L.A. Prematurity and low birth weight as risk factors for neuropsychiatric development disorders in children. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2018;63(4):43–51. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-43-51
- Зенков Л.Р., Константинов П.А., Мясников В.Н. и др. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии и их лечение. Журнал неврологии и психиатрии 2004;104(4):30–8. Zenkov L.R., Konstantinov P.A., Myasnikov V.N. et al. Non-convulsive epileptic encephalopathies and their treatment. Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(4):30–8. (In Russ.)
- Зенков Л.Р., Константинов П.А., Ширяева И.Ю. и др. Психические и поведенческие расстройства при идиопатических

- эпилептиформных фокальных разрядах. Журнал неврологии и психиатрии 2007;107(6):39–49.
 Zenkov L.R., Konstantinov P.A., Shiryaeva I.Yu. et al. Mental and behavioral disorders in idiopathic epileptiform focal discharges. Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 2007;107(6):39–49. (In Russ.)
11. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 717 с.
 Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and men. Handbook for physicians. Moscow: Meditsina, 2010. 717 p. (In Russ.)
 12. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии 2006;106(2):4–12.
 Karlov V.A. Epileptic encephalopathy. Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(2):4–12. (In Russ.)
 13. Малинина Е.В., Забозлаева Т.Н., Сединкин А.А. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность. Психиатрия 2013;4(60):11–5.
 Malinina E.V., Zabozaeva T.N., Sedinkin A.A. Autism, epilepsy and epileptiform activity. Psihiatriya = Psychiatry 2013;4(60):11–5. (In Russ.)
 14. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 396–426.
 Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration and related syndromes. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 396–426. (In Russ.)
 15. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 4-е изд. М.: ООО «Бином», 2018. 608 с.
 Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndrome. Diagnosis and therapy. Guide for doctors. 4th edn. Moscow: Binom, 2018. 608 p. (In Russ.)
 16. Никольская О.С., Либлинг М.М., Ваенская Е.Р. Аутичный ребенок: пути помощи. М.: Теревинф, 2000. С. 8–17.
 Nikolskaya O.S., Liebling M.M., Vaenskaya E.R. Autistic child: ways to help. M.: Terevinf, 2000. Pp. 8–17. (In Russ.)
 17. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Ключник Т.П. Клинико-биологические аспекты расстройств аутистического спектра. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 288 с.
 Simashkova N.V., Yakupova L.P., Klyushnik T.P. Clinicobiological aspects of autism spectrum disorders. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 288 p. (In Russ.)
 18. Хаустов А.В., Шумских М.А. Организация образования обучающихся с расстройствами аутистического спектра в Российской Федерации: результаты Всероссийского мониторинга 2018 года. Аутизм и нарушения развития 2019;17(3):3–11.
 DOI: 10.17759/autdd.2019170301
 Khaustov A.V., Shumskikh M.A. Organization of education of students with autism spectrum disorders in the Russian Federation: results of the All-Russian monitoring of 2018. Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders 2019;17(3):3–11. (In Russ.). DOI: 10.17759/autdd.2019170301
 19. Юров И.Ю., Юров Ю.Б., Ворсанова С.Г. Геномные и хромосомные заболевания центральной нервной системы. М.: Медпрактика-М, 2014. 408 с.
 Yurov I.Yu., Yurov Yu.B., Vorsanova S.G. Genomic and chromosomal diseases of the central neural system. Moscow: Medpraktika-M, 2014. 408 p. (In Russ.)
 20. Berg A.T., Caplan R., Hesdorffer D.C. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. Epilepsy Behav 2011;20(3):550–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.12.038
 21. Chez G., Chang M., Krasne V. et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006;8(1):267–71. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.11.001
 22. Deonna T. Roulet-Perez E., Epilepsy and autistic disorders. In: The neuropsychiatry of epilepsy. 2nd edn. Cambridge University Press, 2011. Pp. 24–38.
 23. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M.R. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? Epilepsy Behav 2005;7(4):652–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.08.008
 24. Hrdlicka M., Komarek V., Propper L. et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. Eur Child Adolesc Psychiatry 2004;13(4):209–13.
 25. Viscidi E.W., Jonson A.L., Spence S. et al. The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with autism spectrum disorder. Autism 2014;18(8):996–1006.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.А. Абусева / B.A. Abusueva: <https://orcid.org/0000-0001-6039-6025>
 М.А. Аскевова / M.A. Askevova: <https://orcid.org/0000-0002-3016-8192>
 М.Д. Шанавазова / M.D. Shanavazova: <https://orcid.org/0000-0002-5006-5879>
 Б.М. Насрутдинова / B.M. Nasrutdinova: <https://orcid.org/0000-0002-4608-0048>
 М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <http://orcid.org/0000-0001-6125-0618>
 А.С. Гаджиева / A.S. Gadzhieva: <https://orcid.org/0000-0002-2522-5834>

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Дагестанского государственного медицинского университета. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Dagestan State Medical University. Parents of patients signed an informed consent for the participation of children in the study.

Статья поступила: 16.09.2022. **Принята к публикации:** 05.08.2023.
Article submitted: 16.09.2022. **Accepted for publication:** 05.08.2023.

Генетическая детерминированность рефрактерности течения эпилепсии у детей с врожденными церебральными параличами

П.Л. Соколов¹, Н.В. Чебаненко², Д.М. Медная³

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119619 Москва, ул. Авиаторов, 38;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³медико-биологический факультет ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Павел Леонидович Соколов psok.sci@gmail.com

Введение. В фенотипе церебрального паралича двигательные и психические расстройства часто сопровождаются эпилепсией. В последние годы врожденная эпилепсия интенсивно изучается. Особое внимание уделяется эпилепсии, вызванной врожденным нарушением возбудимости нейрональной мембраны вследствие каналопатий.

Цель работы – проанализировать большое количество генов, связанных с развитием фенотипа церебрального паралича, и распределить их по определяемым признакам.

Материалы и методы. Представлены результаты клинико-генетического анализа 136 случаев церебрального паралича с эпилепсией. Пациенты были разделены на группы по клиническим формам. Эпилептические синдромы были разделены на 3 группы: фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на электроэнцефалограмме – 41 (30,1 %) случаев, структурная фокальная эпилепсия – 37 (27,2 %) случаев, эпилептические энцефалопатии – 58 (42,7 %). Патогенные варианты в генах были подтверждены методами секвенирования нового поколения по Сэнгеру образцов венозной крови трио.

Результаты. Проведенный анализ рисков показал, что при наличии нарушений в генах, отнесенных к группе регуляции формирования и функционирования цитоскелета, риск отсутствия ремиссии достоверно ниже, чем при иных доминантах, тогда как аномалии в генах, отнесенных к группе регуляции функции митохондриального аппарата, достоверно повышают риски недостижения ремиссии и потребности в политерапии антиэпилептическими препаратами.

Выводы. Вероятно, нарушение энергетического обмена в клетке нейтрализует стабилизацию нейрональной мембраны под действием противосудорожных средств. Детерминанта формирования и функционирования цитоскелета, по нашим предварительным данным, во многом связана с формированием пороков развития головного мозга. В этом случае рефрактерность эпилепсии может быть вторичной и определяться выраженностью структурных изменений головного мозга.

Ключевые слова: перинатальное поражение головного мозга, церебральный паралич, эпилепсия, генетика, фармакогенетика, противоэпилептические препараты, противосудорожные препараты

Для цитирования: Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Медная Д.М. Генетическая детерминированность рефрактерности течения эпилепсии у детей с врожденными церебральными параличами. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):22–30. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-22-30>

Genetic determinism of epilepsy refractoriness in patients with congenital cerebral palsy

P.L. Sokolov¹, N.V. Chebanenko², D.M. Mednaya³

¹Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare Moscow; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 BARRIKADNAYA St., Moscow 125993, Russia;

³Faculty of Medicine and Biology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Pavel Leonidovuch Sokolov psok.sci@gmail.com

Background. In the phenotype of cerebral palsy, motor and mental disorders are often accompanied by epilepsy. Congenital epilepsy has been intensively researched in recent years. Special attention is drawn to epilepsy caused by congenital disturbance of the excitability of the neuronal membrane due to canalopathies.

Aim. To analyze a large number of genes associated with the development of the cerebral palsy phenotype and distribute them according to determinable traits.

Materials and methods. The results of clinical and genetic analysis of 136 cases of cerebral palsy with epilepsy are presented. The patients were divided into groups according to the syndromes according to the classification of cerebral palsy. Epileptic syndromes were divided into three groups: focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges in electroencephalogram – 41 (30.1 %) cases, structural focal epilepsy – 37 (27.2 %) cases, epileptic encephalopathies – 58 (42.7 %) cases. Pathogenic variants in genes were confirmed by next generation sequencing Sanger methods of venous blood.

Results. The performed risk analysis showed that in the presence of disorders in genes attributed to the group of regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton, the risk of lack of remission is significantly lower than in other dominants, while abnormalities in genes attributed to the group of regulation of the function of the mitochondrial apparatus significantly increase the risks of failure to achieve remission and need in polytherapy.

Conclusion. Probably, the violation of energy metabolism in the cell neutralizes the stabilization of the neuronal membrane under the action of anticonvulsants. The determinant of the formation and functioning of the cytoskeleton, according to our preliminary data, is largely associated with the formation of malformations of the brain. In this case, the refractoriness of epilepsy may be secondary and determined by the severity of structural changes in the brain.

Keywords: perinatal brain lesion, cerebral palsy, epilepsy, genetics, pharmacogenetics, antiepileptic drugs, anticonvulsants

For citation: Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Mednaya D.M. Genetic determinism of epilepsy refractoriness in patients with congenital cerebral palsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2):22–30. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-22-30>

Введение

Проблема врожденного церебрального паралича (ЦП) не теряет своей актуальности. Причина этого — в выраженности двигательных и психических расстройств и в отсутствии (по крайней мере в отсутствии) снижения числа случаев заболевания в последние годы.

В фенотипе ЦП двигательные и психические расстройства часто сопровождаются эпилепсией [4, 5, 8]. Наследственная эпилепсия интенсивно изучается в настоящее время [1, 3]. Особое внимание уделяется эпилепсии, вызванной врожденным нарушением возбудимости нейрональной мембраны вследствие так называемых каналопатий, которым свойственны торпидность течения и фармакорезистентность [11, 13, 17].

Традиционно причинами развития ЦП считаются гипоксия—ишемия, интоксикация матери и плода, а также прямое травмирование плода в родах. Однако около 30 % случаев ЦП нельзя объяснить влиянием этих факторов. Поэтому в последние годы проводятся интенсивные генетические исследования [6, 7, 22].

Число генов, связанных с развитием фенотипа ЦП, постоянно растет. Уже были предприняты попытки классифицировать эти гены в соответствии с определяемым ферментом и процессом функционирования клетки. Так, G. McMichael и соавт. идентифицировали такие направления действия ассоциированных генов, как навигация по аксонам, участие во внутрисинапти-

ческих взаимодействиях белков и участие в синаптической передаче [17, 20].

Целью исследования было выбрано определение влияния генотипа на степень рефрактерности эпилептического процесса у пациентов с врожденными ЦП, сопровождающимися эпилепсией, с выявленными генными аномалиями.

Материалы и методы

Представляем результаты исследования 373 случаев ЦП в сочетании с эпилепсией у детей в возрасте от 1 до 17 лет. У 136 (36,5 %) из них методом секвенирования нового поколения были выявлены аномалии генома. Пациенты были разделены на группы по синдромам согласно классификации ЦП [21]: со спастическим ЦП — 55 (40,4 %) детей, с дискинетической и гиперкинетической формами — 31 (22,8 %) ребенок, с атаксией и гипотонией — 50 (36,8 %) детей. Эпилептические синдромы подразделялись на 3 группы: фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на электроэнцефалограмме — 41 (30,1 %) случай, структурная фокальная эпилепсия — 37 (27,2 %) случаев, эпилептические энцефалопатии — 58 (42,7 %).

Пациенты проходили плановое обследование с оценкой неврологической симптоматики. Степень нарушения глобальных двигательных функций оцени-

валась по системе классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFSC). Диагностика типов эпилептических приступов, форм эпилепсии и эпилептических синдромов основывалась на классификации электроклинических синдромов и других форм эпилепсии, представленной Международной противэпилептической лигой (ILAE), операционной классификации типов приступов 2017 г. и классификации эпилепсий 2017 г.

Всем пациентам проводились видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (включая видеоэлектроэнцефалографический мониторинг сна) и магнитно-резонансная томография головного мозга. Электроэнцефалографические исследования были выполнены на аппаратах ЭЭГА-21/26 «Энцефалан-131-03» 11-й модификации (ООО «Медиком МТД», Россия), «Нейроскоп 6.1.508» («Биола», Россия).

Все пациенты на момент начала исследования получали противэпилептические препараты как в монотерапии, так и в политерапии, постоянно, в течение >3 лет. Течение эпилептического процесса, снижение частоты эпилептических приступов, рефрактерность к антиэпилептической терапии оценивались на момент включения в исследование. За временной интервал оценки мы взяли 2 года, предшествовавшие началу исследования. При этом за полную ремиссию принималось отсутствие приступов в течение 2 лет; за умень-

шение количества приступов вдвое – снижение количества приступов на $\geq 50\%$ и удержание частоты приступов на этом уровне в течение 2 лет; за отсутствие ремиссии – сохранение приступов или снижение их менее чем в 2 раза за 2 года.

Патогенные варианты в генах были подтверждены методами секвенирования нового поколения и трио по Сэнгеру у пробанда и его биологических родителей. В качестве материала использовалась венозная кровь пациентов. Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов QIAGEN (США) в соответствии с протоколом производителя. Массовое параллельное секвенирование выполняли с использованием секвенатора Illumina NextSeq500. Обработка данных проводилась по запатентованному алгоритму, который включает выравнивание по эталонной последовательности, подборку и аннотацию вариантов. Определение клинической значимости вариантов выполнялось с учетом рекомендаций «Руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2)» и соответствия фенотипа пациента признакам заболевания, связанного с геном, в котором был обнаружен патогенный вариант. Гены, патогенные варианты которых были выявлены в процессе обследования, распределялись по группам согласно детерминируемым признакам (табл. 1).

Таблица 1. Группировка генов по принципу детерминируемых функций

Table 1. Grouping of genes according to the principle of determinants

Группа Group	Функция генов Gene group function
GACM	Общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке General aspects of the regulation of cell metabolism
GSD	Регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления Regulation of processes, the disorder of which leads to the formation of group storage diseases
RMF	Регуляция функции митохондрий Regulation of mitochondrial function
CT	Регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям (гипоксии, ишемии, экзогенной интоксикации и т.д.) Regulation of cell tolerance to external influences (hypoxia, ischemia, exogenous intoxication, etc.)
CS	Регуляция образования и функционирования цитоскелета Regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton
NOG	Регуляция нейроонтогенеза (нейрональной миграции, спрутинга, синаптогенеза, миелинизации и апоптоза) Regulation of neuroontogenesis (neuronal migration, sprouting, synaptogenesis, myelination and apoptosis)
GC	Регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи) Regulation of intracellular transport and secretion (functioning of the Golgi complex)
ECM	Регуляция транспорта через наружную мембрану клетки Regulation of transport across the external cell membrane
ENM	Регуляция возбудимости нейрональной мембраны (функции ионных каналов) Regulation of the excitability of the neuronal membrane (function of ion channels)

Окончание табл. 1
End of table 1

Группа Group	Функция генов Gene group function
RPS	Регуляция рибосомального белкового синтеза Regulation of ribosomal protein synthesis
NTS	Регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов Regulation of the exchange of neurotransmitters and the functioning of synapses
IOG	Регуляция иммунитета и онкогенеза Regulation of immunity and oncogenesis
CMTR	Управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации Control of chromatin modifications, transcription and replication processes

В случае многофункциональности ген классифицировался по принципу наибольшего влияния на фенотип.

Проводилось статистическое однофакторное прогнозирование целевого показателя для количественных и бинарных факторов. Статистическая значимость влияния переменных на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика χ^2), и таким образом были отобраны ключевые показатели развития рисков события.

Относительный риск представляет собой риск наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе (группе без воздействия фактора). Относительный риск, равный 1, означает отсутствие различий в риске между 2 группами; относительный риск <1 – что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной; относительный риск >1 – что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

Результаты

Гены, патогенные варианты в которых были выявлены при обследовании пациентов, были распределены по группам детерминант. У 136 пациентов, страдающих ЦП в сочетании с эпилепсией, найдено 94 гена с патогенными вариантами. Для всех групп генов за исключением ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) набор генов в каждой градации тяжести моторного дефицита по GMFCS был специфичным (табл. 2).

У 65 (47,8 %) из 136 пациентов в общей когорте приступы отсутствовали. Из них клинко-нейрофизиологическая ремиссия наблюдалась у 12 (8,8 %) пациентов (табл. 3), а у 53 (38,9 %) пациентов была достигнута клиническая ремиссия, но сохранялась эпилептиформная активность на электроэнцефало-

грамме. У 21 (15,4 %) из 136 пациентов частота приступов снизилась вдвое. У 50 (36,8 %) пациентов ремиссии достичь не удалось.

Анализ групп генов показал, что наиболее устойчивыми к терапии антиконвульсантами оказались пациенты с аномалиями генов из групп RMF (регуляция митохондриальной функции), CS (регуляция образования и функции цитоскелета), ECM (регуляция транспорта через наружную мембрану клетки) и GASM (общие аспекты регуляции метаболизма в клетке).

Удалось добиться ремиссии у пациентов из групп NOG (регуляция нейроонтогенеза), RPS (регуляция синтеза белка на рибосомах) и IOG (регуляция иммунитета и онкогенеза).

Интересен тот факт, что у пациентов с фенотипом, связанным с генами каналопатий (группа ENM), был получен ответ на антиэпилептическую терапию более чем в 2/3 случаев. Иными словами, в этой группе эпилептический процесс был не самым рефрактерным и не самым агрессивным.

Проведенный анализ рисков показал, что при наличии патогенных вариантов в генах, отнесенных к группам GASM, GSD, RMF, CT, ECM, ENM, NTS и CMTR, риск отсутствия ремиссии достоверно ($p = 0,0253$) на 39,4 % выше, и риск развития потребности в политерапии антиэпилептическими препаратами (АЭП) или отсутствия ремиссии достоверно ($p = 0,0243$) выше в 4,28 раза, чем в других группах.

Мы также проанализировали терапевтическую тактику, применяемую у наших пациентов. Количество противоэпилептических препаратов анализировали в зависимости от групп, к которым принадлежали гены, ассоциированные с фенотипом ЦП. В общей когорте число пациентов, принимавших 1 противосудорожный препарат, 2 противосудорожных средства и 3 и более, существенно не различались (табл. 4).

Во всех 3 случаях, связанных с генами группы IOG (регуляция иммунитета и онкогенеза), политерапии

Таблица 2. Распределение генов по группам и по уровням GMFCS
Table 2. Distribution of genes by groups of determinants and by levels of GMFCS

Группа генов Group GMFCS	GASM	GSD	RMF	CT	CS	NOG	GC	ECM	ENM	RPS	NTS	IOG	CMTR
GMFCS-1 (n = 34)	–	PTS, MUT, PAH, PANK2, GLDC (n = 2)	DHDKD1, DNA2	–	DYNC1H1 (n = 2)	RELN	RUFY2	ABCBI1, SLC2A1 (GLUT 1)	KCNA1, KCNT1, SCN1A (n = 2), ATP1A3, TRPM6	HCFC1	GRIN2A (n = 2), CPA6 (n = 2), SYNGAP1 (n = 4)	PRFI	MYB, TAF4B, FMRP, ATRX, CHD2, KMT2D, NIPBL
GMFCS-2 (n = 12)	ADSL	–	EASTKD2	–	PAK1	–	REEP2, PACS1	SLC2A1 (GLUT 1)	CACNA1A, (SCN1A)	–	OFD1, STX1B	–	ARID1B
GMFCS-3 (n = 19)	–	MVK	–	–	PCDH19	–	PIGG	PIGG	HCN1, KDM6A, KCNC1, SCN3A, SCN1A, SCN8A, ATP1A3, KCNO2, HCN1	–	GABRG2, GABRD	VHL	PURA (n = 2), KMT2D, PPP3CA
GMFCS-4 (n = 20)	–	–	MT-CO1, NDUFS8	–	TUBB4A, LAMA2 (n = 3), CEP41	–	–	–	ATP1A3, KCNO2 (n = 2), SCN1A (n = 2), ATP1A3	–	GABRB3, STXBP1	PRFI	ARID1B
GMFCS-5 (n = 51)	AMT (n = 3), PHGDH	PTI (n = 2), SGSH, ATP7B, ATP7B	NDUFS8, RARS2	PNKP	NEB, SPEG, (n = 2), TUBB4A, FLNA, (n = 3), SPTAN1, NEB	DHCR7, USP9X (n = 3), DNM1L, CDKL5, WWOX	ST3GAL5 (n = 2), KIF1A, DENND5A (n = 2), ST3GAL5	PIGA (n = 2)	SCN4A, SCN2A (n = 3)	–	GABRA1, SLC25A22 (n = 2)	–	IARS (n = 2), CHDI, TSEN54, TSC2, NSD1, ARX
Число генов, n Number of genes, n (n = 94)	3	9	7	1	11	6	8	4	14	1	12	2	16
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%) (n = 136)	6 (4,4)	12 (8,8)	8 (5,8)	1 (0,7)	18 (13,2)	8 (5,8)	11 (8,0)	6 (4,4)	28 (20,5)	1 (0,7)	14 (10,3)	3 (2,2)	20 (14,7)

Таблица 3. Эффект антиэпилептической терапии и показатель резистентности у 136 пациентов с врожденными церебральными параличами в сочетании с эпилепсией

Table 3. Efficacy of antiepileptic therapy and the degree of refractoriness of epilepsy in 136 patients with congenital cerebral palsy

Группа генов Group of genes	Клиническая ремиссия Clinical remission		Клинико-электроэнцефалографическая ремиссия Clinical and neurophysiological remission		Уменьшение количества приступов вдвое Reducing seizures by 50 %		Отсутствие ремиссии Lack of remission	
	n	%	n	%	n	%	n	%
GASM	2	3,8	1	8,3	—	—	3	6,0
GSD	5	9,4	1	8,3	1	4,8	5	10,0
RMF	1	1,9	—	—	2	9,5	5	10,0
CT	—	—	—	—	—	—	1	2,0
CS	7	13,2	—	—	2	9,5	9	18,0
NOG	5	9,4	2	16,7	1	4,8	—	—
GC	5	9,4	2	16,7	—	—	4	8,0
ECM	2	3,8	—	—	1	4,8	3	6,0
ENM	10	18,9	2	16,7	7	33,3	9	18,0
RPS	1	1,9	—	—	—	—	—	—
NTS	5	9,4	2	16,7	3	14,3	4	8,0
IOG	1	1,9	1	8,3	1	4,8	—	—
CMTR	9	16,9	1	8,3	3	14,3	7	14,0
<i>Всего</i> <i>Total</i>	53	38,9	12	8,8	21	15,4	50	36,8

Таблица 4. Число одновременно применяемых противоэпилептических препаратов у 136 пациентов с врожденными церебральными параличами, сопровождающимися эпилепсией

Table 4. The number of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy in 136 patients with congenital cerebral palsy

Группа генов Group of genes	Монотерапия Monotherapy		Два антиконвульсанта Two anticonvulsants		Три и более антиконвульсанта Three and more anticonvulsants		Всего Total
	n	%	n	%	n	%	
GASM	2	33,0	2	66,0	2	33,0	6
GSD	5	42,0	4	33,0	3	25,0	12
RMF	1	12,5	2	25,0	5	63,0	8
CT	—	—	—	—	1	100	1
CS	7	39,0	4	22,0	7	39,0	18
NOG	6	75,0	1	12,5	1	12,5	8
GC	6	55,0	2	18,0	3	27,0	11
ECM	1	17,0	3	50,0	2	33,0	6
ENM	8	29,0	9	32,0	11	39,0	28
RPS	1	100	—	—	—	—	1
NTS	8	57,0	4	29,0	2	14,0	14
IOG	2	67,0	1	33,0	—	—	3
CMTR	9	45,0	7	35,0	4	20,0	20
<i>Всего</i> <i>Total</i>	56	100	39	100	41	100	136

АЭП не потребовалась. Наибольшая доля пациентов, получавших 3 и более противосудорожных препарата, была в группах RMF (регуляция митохондриальной функции), CS (регуляция формирования и функционирования цитоскелета) и ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) (см. табл. 4).

Проведенный анализ рисков показал, что при наличии нарушений в генах группы RMF, риск потребности в 3 и более препаратах достоверно ($p = 0,0480$) выше в 2,15 раза. Если нарушения выявлены в генах, отнесенных к группам GASM, GSD, RMF, CT, NOG, GC, ECM, ENM, RPS, NTS, IOG или CMTR, риск развития потребности в политерапии АЭП или риск отсутствия ремиссии достоверно ($p = 0,0243$) выше в 4,28 раза.

Обсуждение

По данным проведенного нами анализа выявлены группы детерминант, оказывающие достоверное влияние на характер и течение эпилептического процесса у пациентов исследованной группы, причем влияние полярное. Так, принадлежность генов с выявленными нарушениями к группе CS (регуляция образования и функционирования цитоскелета) определяет достоверно существенные риски в потребности назначения 3 или более антиконвульсантов, а также существенно большие сочетанные риски потребности в политерапии АЭП и недостижения ремиссии.

Наличие достоверной взаимосвязи выделенной нами группы детерминант с особенностями течения эпилептического процесса указывает на адекватность такого методического подхода, как группировка генов по детерминантным группам, в том числе по признаку регуляции образования и функционирования цитоскелета.

Известна связь формирования кортикальных дисгенезий с аномалиями в гене *TUBA1A* [9, 12, 14, 16]. Участие аномалий в гене тубулина в тератогенезе на организменном уровне определяется тем, что тубулин формирует элементы клеточного каркаса, в частности микротрубочки, кроме того, он участвует в формировании митотического веретена (веретена деления), причем микротрубочки формируют собственно веретено. Роль кортикальных дисплазий в патогенезе эпилепсии на настоящий момент более чем очевидна.

Основой формирования эпилептического процесса в данном случае является прежде всего нарушение формирования межнейронных взаимодействий и взаимовлияний. Иными словами, эпилептический процесс при наличии данной детерминанты имеет в большей степени вторичный характер, связанный со структурными нарушениями в мозговой ткани.

Формирование эпилепсии у пациентов с аномалиями в генах, которых можно отнести к группам доминант регуляции общих аспектов клеточного метаболизма (GASM), формирования и функции цитоскелета (CS), а также транспорта через внешнюю мембрану клетки (ECM), подробно описано в литературе [10, 15, 19]. Также имеются указания на торпидность течения эпилепсии у пациентов с генетически детерминированными нарушениями функций митохондриального аппарата [2]. Нам удалось показать изолированное влияние наличия митохондриальной детерминанты (группа RMF) в патогенезе заболевания на повышение риска потребности в политерапии АЭП и недостижения ремиссии.

Мы предполагаем, что детерминанта функции митохондрий наиболее существенно влияет на эффективность антиэпилептической терапии. Вероятно, нарушение энергетического обмена в клетке нейтрализует стабилизацию нейрональной мембраны под действием противосудорожных средств [18]. Об этом также свидетельствует большая потребность пациентов этой группы в политерапии АЭП. Применение политерапии затрагивает сразу несколько механизмов возбудимости нейрональной мембраны и повышает эффективность лечения в этих сложных случаях.

Выводы

Метод анализа генных детерминант позволяет детализировать аспекты патогенеза и особенности клинических проявлений эпилепсии при врожденных ЦП. Наличие аномалий в генах, регулирующих общие аспекты клеточного метаболизма, функцию митохондриального аппарата, формирование и функции цитоскелета, транспорт через внешнюю мембрану клетки и возбудимость нейрональной мембраны, можно использовать в прогнозировании течения эпилепсии и формировании долгосрочной тактики применения антиконвульсантов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Брюханова Н.О., Жилина С.С., Беленикин М.С. и др. Возможности генетического тестирования при резистентных формах эпилепсии. *Педиатрия* 2015;94(5):77–80.
Bryukhanova N.O., Zhilina S.S., Belenikin M.S. et al. Possibilities of genetic testing in resistant forms of epilepsy. *Pediatriya = Pediatrics* 2015;94(5):77–80. (In Russ.)
2. Заваденко Н.Н., Холин А.А. Эпилепсия у детей с митохондриальными заболеваниями: особенности диагностики и лечения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2012;4(2):21–7.
Zavadenko N.N., Choline A.A. Epilepsy in children with mitochondrial diseases: features of diagnosis and treatment. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions* 2012;4(2):21–7. (In Russ.)
3. Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И. и др. Значение секвенирования экзома для диагностики эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(4):379–87. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshcheryakova T.I. et al. The value of exome sequencing for the diagnosis of epilepsy in children. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions* 2019;11(4):379–87. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.4.379-387
4. Мионов М.Б., Чебаненко Н.В., Быченко В.Г. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства на ЭЭГ на примере клинических случаев дизиготных близнецов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(3):52–62. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062
Mironov M.B., Chebanenko N.V., Bychenko V.G. et al. Comorbidity of infantile cerebral palsy and benign epileptiform patterns of childhood on EEG on the example of clinical cases of dizygotic twins. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions* 2018;10(3):52–62. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.052-062
5. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Мионов М.Б. Эпилепсия при церебральных параличах у детей: электроклинические особенности и прогноз. *Вестник РГМУ* 2011;5:37.
Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Mironov M.B. Epilepsy in children with cerebral palsy: electroclinical features and prognosis. *Vestnik RGMU = Bulletin of the Russian State Medical University* 2011;5:37. (In Russ.)
6. Пак Л.А., Кузенкова Л.М., Фисенко А.П. и др. Генетически детерминированные болезни у детей в структуре детского церебрального паралича. *Российский педиатрический журнал* 2018;21(6):324–30.
Pak L.A., Kuzenkova L.M., Fisenko A.P. et al. Genetically determined diseases in children in the structure of infantile cerebral palsy. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal* 2018;21(6):324–30. (In Russ.)
7. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П. и др. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. *Русский журнал детской неврологии* 2020;15(3–4): 65–77. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Zыkov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic nature and nosological integrity. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(3–4):65–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
8. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Есипова Е.С. Детский церебральный паралич и эпилепсия. *Вопросы практической педиатрии* 2016;11(4):66–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-66-72
Kholin A.A., Zavadenko N.N., Esipova E.C. Cerebral palsy and epilepsy. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Practical issues of pediatrics* 2016;11(4):66–72. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-66-72
9. Bahi-Buisson N., Poirier K., Boddaert N. et al. Refinement of cortical dysgeneses spectrum associated with *TUBA1A* mutations. *J Med Genet* 2008;45:647–53.
10. Banerjee A., Vikas B., Gunjan D. et al. ADSL deficiency – the lesser-known metabolic epilepsy in infancy. *Indian J Pediatr* 2021;88(3):263–5. DOI: 10.1007/s12098-020-03435-4
11. Fahey M.C., MacLennan A.H., Kretschmar D. et al. The genetic basis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2017;59(5):462–9. DOI: 10.1111/dmcn.13363
12. Fallet-Bianco C., Loeuillet L., Poirier K. et al. Neuropathological phenotype of a distinct form of lissencephaly associated with mutations in *TUBA1A*. *Brain* 2008;131:2304–20.
13. Goto A., Ishii A., Shibata M. et al. Characteristics of *KCNQ2* variants causing either benign neonatal epilepsy or developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2019;60(9):1870–80. DOI: 10.1111/epi.16314
14. Keays D.A., Tian G., Poirier K. et al. Mutations in alpha-tubulin cause abnormal neuronal migration in mice and lissencephaly in humans. *Cell* 2007;128:45–57.
15. Kolc K., Möller R., Sadleir L. et al. *PCDH19* pathogenic variants in males: expanding the phenotypic spectrum. *Adv Exp Med Biol* 2020;1298:177–87. DOI: 10.1007/978-94-007-5584-2_574
16. Kumar R.A., Pilz D.T., Babatz T.D. et al. *TUBA1A* mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Hum Mol Genet* 2010;19:2817–27.
17. McMichael G., Bainbridge M.N., Haan E. et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry* 2015;20(2):176–82. DOI: 10.1038/mp.2014.189
18. Mitta N., Menon R., McTague A. et al. Genotype-phenotype correlates of infantile-onset developmental & epileptic encephalopathy syndromes in South India: A single centre experience. *Epilepsy Res* 2020;166:106398. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106398
19. Parsamanesh N., Safarpour H., Etesam S. et al. Identification and in silico characterization of a novel point mutation within the phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class G gene in an Iranian family with intellectual disability. *J Mol Neurosci* 2019;69(4):538–45. DOI: 10.1007/s12031-019-01376-y
20. Patino G.A., Claes L.R., Lopez-Santiago L.F. et al. A functional null mutation of *SCN1B* in a patient with Dravet syndrome. *J Neurosci* 2009;29(34):10764–78. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2475-09.2009
21. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:816–24.
22. Zhang S., Zhang Z., Shen Y. et al. *SCN9A* epileptic encephalopathy mutations display a gain-of-function phenotype and distinct sensitivity to oxcarbazepine. *J Neurosci Bull* 2020;36(1):11–24. DOI: 10.1007/s12264-019-00413-5

ORCID авторов / ORCID of authors

П.Л. Соколов / P.L. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>

Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

Д.М. Медная / D.M. Mednaya: <https://orcid.org/0000-0002-1828-9442>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare of Moscow.

Опыт наблюдения пациентов с миопатией Дюшенна

Л.И. Минайчева, Е.Ю. Петлина, Е.Г. Равжаева, Г.Н. Сеитова

Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»; Россия, 634050 Томск, Набережная реки Ушайки, 10

Контакты: Лариса Ивановна Минайчева larisa.minaycheva@medgenetics.ru

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – генетически обусловленное фатальное заболевание с неуклонно прогрессирующим течением. Характеризуется отсутствием белка дистрофина или резким снижением (<3 % от нормы) его уровня. В России в последние годы появилось несколько препаратов для патогенетического лечения миодистрофии Дюшенна. К сожалению, данная терапия не является универсальной и может быть назначена пациентам с определенными видами и участками мутаций. Установление точного диагноза в каждом конкретном случае позволит своевременно определить наиболее оптимальную тактику ведения больного, включая эффективные профилактические и реабилитационные мероприятия, получить патогенетическое лечение, а в перспективе – генную терапию. В настоящей статье описаны клинические случаи миопатии Дюшенна у пациентов с различными вариантами мутаций в гене дистрофина на фоне проведения патогенетической терапии.

Ключевые слова: миопатия Дюшенна, ген *DMD*, дистрофин, патогенетическая терапия, пропуск экзонов

Для цитирования: Минайчева Л.И., Петлина Е.Ю., Равжаева Е.Г., Сеитова Г.Н. Опыт наблюдения пациентов с миопатией Дюшенна. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2–3):31–7. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-31-37

Experience of observing patients with Duchenne myopathy

L.I. Minaycheva, E.Yu. Petlina, E.G. Ravzhaeva, G.N. Seitova

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center; 10 Naberezhnaya reki Ushayki, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Larisa Ivanovna Minaycheva larisa.minaycheva@medgenetics.ru

Duchenne muscular dystrophy is a genetically determined fatal disease with a steadily progressive course. It is characterized by the absence or sharp decrease (less than 3 % of the norm) of the dystrophin protein. In recent years, several drugs for pathogenetic treatment of Duchenne myodystrophy have appeared in Russia. Unfortunately, this therapy is not universal and can only be prescribed to patients with certain types and regions of mutations. Establishing an accurate diagnosis for patients will allow timely determination of observation tactics, effective implementation of preventive and rehabilitative measures, and obtaining pathogenetic treatment. Gene therapy is a perspective option. This article describes clinical cases of Duchenne myopathy in patients with different variants of mutations in the dystrophin gene against the background of pathogenetic therapy.

Keywords: Duchenne myopathy, *DMD* gene, dystrophin, pathogenetic therapy, exon skipping

For citation: Minaycheva L.I., Petlina E.Yu., Ravzhaeva E.G., Seitova G.N. Experience of observing patients with Duchenne myopathy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2–3):31–7. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-31-37

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное X-сцепленное рецессивное прогрессирующее заболевание из группы первичных миопатий, которое обусловлено патогенными вариантами (мутациями)

гена дистрофина (*DMD*). Продукт гена *DMD* – белок дистрофин – обеспечивает стабильность мембраны мышечной клетки в цикле сокращение–расслабление. Дистрофин входит в состав трансмембранного белкового комплекса (дистрофин-гликопротеинового ком-

плекса, включающего дистрогликаны, саркогликаны, дистробревины) и располагается на внутриклеточной поверхности сарколеммы рядом с саркомерами, связывая внутриклеточный актиновый цитоскелет и внеклеточный матрикс клетки. Недостаток дистрофина нарушает функционирование дистрофин-гликопротеинового комплекса, что приводит к нестабильности мембран, мышечной дегенерации и некрозу мышечных волокон [18].

Заболевание встречается преимущественно у пациентов мужского пола с частотой 1 случай на 5 тыс. живорожденных мальчиков [5] и общей распространенностью 4,78 случая на 100 тыс. мужчин во всем мире [15].

Основные клинические симптомы заболевания: прогрессирующая мышечная слабость, атрофия мышц, сердечная и дыхательная недостаточность. Двигательные нарушения у пациентов с МДД включают нарушения ходьбы, неуклюжесть и частые падения, трудности при подъеме вверх по лестнице, симптомы Говерса при вставании, псевдогипертрофию икроножных мышц, быстрое формирование контрактур голеностопных суставов, невозможность прыгать, снижение выносливости, задержку моторного развития, ухудшение контроля положения головы, мышечную гипотонию, потерю двигательных навыков, мышечные боли и крампи [8]. У пациентов с МДД присутствуют и немоторные симптомы: задержка речи, нарушения артикуляции, поведенческие проблемы, задержка формирования когнитивных функций [8].

При МДД поражается сердце, кардиомиопатия развивается у пациентов к подростковому возрасту. До половины пациентов с МДД в возрасте 20 лет имеют клинические признаки сердечной недостаточности, возможны нарушения ритма сердца [1].

Мышечная дистрофия Дюшенна имеет тяжелое, неуклонно прогрессирующее течение. В настоящее время наряду с симптоматическим лечением возможно проведение патогенетической терапии у детей с МДД, у которых установлены определенные мутации в гене *DMD* (нонсенс-мутации, делеции экзонов, подлежащих пропуску: экзонов 45, 51 и 53), в недалекой перспективе — проведение генной терапии [12].

Таким образом, актуальными проблемами являются раннее выявление пациентов с МДД, установление точного диагноза и назначение терапии, профилактики осложнений.

Цель настоящего исследования — анализ течения заболевания и клинических симптомов у пациентов с диагнозом МДД, подтвержденным молекулярно-генетическими методами.

Материалы и методы

Мальчики с установленным диагнозом МДД в возрасте от 3 лет 6 мес до 12 лет 11 мес (6 пациентов) наблюдались в отделении наследственных болезней

Медико-генетического центра (Генетической клиники) Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр».

Пациентам с ранней амбулаторной стадией заболевания проведен тест 6-минутной ходьбы [14]. Согласно клиническим рекомендациям [5], амбулаторный пациент — это пациент, способный к самостоятельной ходьбе. В реальной клинической практике принято трактовать «амбулаторность» больных МДД как способность ходить без использования вспомогательных средств и без указания дистанции и времени, а «потерей амбулаторности» считать состояние, при котором пациент вынужден постоянно использовать инвалидное кресло для передвижения как вне дома, так и в домашних условиях [2].

Оценка интеллектуального развития — тест Векслера (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) — проведена 3 пациентам, в том числе у 1 пациента определялся невербальный интеллектуальный показатель, который оценивался у пациентов с отсутствием речи [7].

Результаты

Под наблюдением находилось 6 пациентов с МДД в возрасте от 3 до 12 лет с различными вариантами мутаций в гене дистрофина (см. таблицу). У 1 пациента обнаружена точковая мутация в гемизиготном состоянии (пациент 6), у остальных — делеции одного и нескольких экзонов гена *DMD*. Во время наблюдения у 2 пациентов старше 12 лет была диагностирована поздняя амбулаторная и поздняя неамбулаторная стадия заболевания (пациенты 1 и 5 соответственно). У остальных детей стадия заболевания оценена как ранняя амбулаторная.

Ретроспективный анализ медицинских документов наблюдаемых детей показал, что задержка моторного развития отмечалась только у 1 пациента (пациент 5), у остальных детей моторное развитие соответствовало возрасту. Задержка развития речи была зарегистрирована у всех, за исключением 1 ребенка (пациент 6).

Моторные симптомы заболевания в виде нарушения ходьбы (эквинусная установка стоп, отклонение туловища назад при ходьбе, уменьшение дистанции непрерывной ходьбы) отмечались в возрасте 1–2 лет у пациентов 1 и 5. У 2 детей моторные симптомы в виде снижения толерантности к физической активности, частых падений при ходьбе, сложности при подъеме по лестнице, изменения паттернов бега, появления миопатических приемов при смене положения тела были замечены родителями в возрасте 5 лет 9 мес и 7 лет (пациенты 3 и 4 соответственно).

У пациента 2, наблюдаемого врачом-инфекционистом с рождения по поводу перинатального контакта по инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, в возрасте 3 мес было выявлено повышение

уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы) в крови. Ребенок более года наблюдался по поводу гепатита неясной этиологии, диагноз МДД был установлен в возрасте 1 года 6 мес. Повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы) у пациента 6 явилось случайной находкой при обследовании по поводу предполагаемой аллергической реакции (наличие которой позже не подтвердилось) в возрасте 3 лет 10 мес. Диагноз МДД у мальчика был установлен через 5 мес, в возрасте 4 лет 3 мес.

Ретроспективно установлено, что первая оценка уровня креатинфосфокиназы (КФК) после диагностики моторных симптомов у пациентов была проведена в период от 10 мес до 1 года 10 мес (пациенты 3, 4, 5). При обследовании детей по поводу повышения концентрации трансаминаз уровень КФК был определен в период от 2 мес до 1 года 3 мес (пациенты 2, 6). Только у 1 мальчика (пациент 1) уровень КФК был оценен сразу после первичной консультации детского кардиолога.

Подробная характеристика описываемых пациентов представлена в таблице.

Как видно из таблицы, у половины детей не был выражен характерный для заболевания симптом — псевдогипертрофия мышц, в том числе мышц голени (пациенты 2, 3 и 4). Возможно, данное обстоятельство связано с конституциональными особенностями или возрастом: у 2 мальчиков с ранней амбулаторной стадией заболевания масса тела была ниже половозрастной нормы (пациенты 3 и 4). В таких случаях видимое отсутствие такого патогномичного симптома заболевания, как псевдогипертрофия мышц голени, увеличивает сроки установления точного диагноза.

Таким образом, период «без диагноза» (время от появления клинических симптомов до установления диагноза) у пациентов значительно варьировал (см. таблицу). Только у 1 ребенка (пациент 6) диагноз верифицирован через 5 мес от обнаружения первых симптомов. У остальных детей данный период занял примерно 1–2 года (пациенты 2, 3 и 4). У 2 мальчиков (пациенты 1 и 5) до установления диагноза прошло около 7 и 8 лет соответственно, что значительно ограничило возможность продления ранней амбулаторной стадии заболевания посредством назначения терапии (симптоматической, патогенетической).

При обследовании детей в отделении наследственных болезней Медико-генетического центра Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» у 2 мальчиков отсутствовали симптомы локальной мышечной слабости, однако была снижена толерантность к ходьбе (пациенты 2, 6). У половины детей были выявлены признаки умеренно выраженной слабости мышц конечностей (пациенты 1, 3, 4). У 1 ребенка слабость мышц была грубо выражена в мышцах конечностей, аксиальной мускулатуре

(пациент 5). У половины пациентов сформированы грубые деформирующие эквинусные контрактуры стоп, голеностопных суставов (пациенты 1, 4, 5), у 2 из них были выявлены многоуровневые контрактуры суставов нижних конечностей (пациенты 1, 5).

Во время наблюдения за состоянием пациентов нами оценивалось актуальное состояние способности к передвижению с использованием теста 6-минутной ходьбы у 4 детей (пациенты 2, 3, 4, 6). Пройденная мальчиками дистанция варьировала от 147 до 400 м. У 2 пациентов ходьба не была оценена ввиду наличия утраты амбулаторности (пациенты 1, 5). Результаты теста коррелируют со степенью выраженности слабости мышц, наличием ортопедических осложнений в виде контрактур суставов нижних конечностей, стадией заболевания.

При госпитализации клиническим психологом оценивалось интеллектуальное развитие детей, в том числе с применением теста Векслера: у 3 мальчиков интеллектуальное развитие соответствовало возрасту (пациенты 1, 3, 6), у 2 диагностирована умственная отсталость легкой и умеренной степени (пациенты 4 и 5). У 1 ребенка оценка интеллекта не была проведена из-за возрастных особенностей (пациент 2, возраст 3 года 6 мес).

Терапию глюкокортикостероидами, а также лекарственные препараты для профилактики/лечения кардиомиопатии получает большая часть пациентов (пациенты 1, 3, 4, 6). Пациент 2 (возраст 3 года 6 мес) не достиг уровня устойчивого развития двигательных навыков, что является противопоказанием для инициации терапии глюкокортикостероидами; возраст ребенка и отсутствие признаков кардиомиопатии также служат причинами отказа от назначения профилактической терапии ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами (возраст до 6 лет). Пациент 5 получает глюкокортикостероиды в сниженной дозе согласно актуальным клиническим рекомендациям; он также был направлен на обследование к врачу-кардиологу для выбора терапии с целью кардиопротекции.

За период 2022–2023 гг. всем пациентам была рекомендована патогенетическая терапия: казимерсен (пациенты 1, 2), вилтолларсен (пациент 3), голодирсен (пациент 4), этеплирсен (пациент 5), аталурен (пациент 6). В настоящее время 2 пациента получают патогенетическую терапию (пациенты 3 и 6). Длительность патогенетической терапии у пациента 3 составляет 16 мес (вилтолларсен), у пациента 6 — 5 мес (аталурен). За период наблюдения у 1-го пациента (пациент 3) отмечается небольшое снижение мышечной силы в виде увеличения количества миопатических приемов при движениях, небольшого снижения дистанции при тесте 6-минутной ходьбы. У 2-го пациента (пациент 6) динамика в показателях моторной деятельности отсутствует.

Остальным пациентам (1, 2, 4, 5) иницировано начало патогенетической терапии.

Характеристика симптомов заболевания у пациентов с миопатией Дюшенна
Characteristics of the disease symptoms in patients with Duchenne myopathy

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5	Пациент 6 Patient 6
Возраст Age	12 лет 11 мес 12 years 11 months	3 года 6 мес 3 years 6 months	7 лет 9 мес 7 years 9 months	8 лет 3 мес 8 years 3 months	12 лет 10 мес 12 years 10 months	5 лет 2 мес 5 years 2 months
Мутации в гене <i>DMD</i> в гемизиготном состоянии Hemizygous <i>DMD</i> gene mutation	Делеция экзонов 46, 47 Deletion of exons 46, 47	Делеция экзонов 46–48 Deletion of exons 46–48	Делеция экзонов 49–52 Deletion of exons 49–52	Делеция экзонов 49–52 Deletion of exons 49–52	Делеция экзона 50 Deletion of exons 50	Патогенный вариант с.5689G>T (p.Glu1897Ter) Pathogenic variant с.5689G>T (p.Glu1897Ter)
Стадия заболевания Disease phase	Поздняя амбулаторная Late ambulatory	Ранняя амбулаторная Early ambulatory	Ранняя амбулаторная Early ambulatory	Ранняя амбулаторная Early ambulatory	Поздняя амбулаторная Late ambulatory	Ранняя амбулаторная Early ambulatory
Задержка моторного развития Motor delay	–	–	–	–	+	–
Задержка речевого развития Speech delay	+	+	+	+	+	–
Возраст появления симптомов/ установления диагноза Age at symptom onset/diagnosis	1 год/8 лет 1 year/8 years	3 мес/ 1 год 6 мес 3 months/ 1 year 6 months	5 лет 9 мес/ 6 лет 7 мес 5 years 9 months/ 6 years 7 months	7 лет/8 лет 7 years/8 years	1 год 6 мес/ 9 лет 5 мес 1 year 6 months/ 9 years 5 months	2 года/ 4 года 2 years/ 4 years
Период «без диагноза» Time to diagnosis	7 лет 7 years	1 год 6 мес 1 year 6 months	10 мес 10 months	1 год 1 year	7 лет 11 мес 7 years 11 months	2 года 2 years
Псевдогипертрофия мышц Muscular pseudohypertrophy	+	–	–	–	+	+
Прием глюкокортикостероидов Glucocorticosteroid therapy	+	–	+	+	–	+
Профилактика/лечение кардиомиопатии Prevention/treatment of cardiomyopathy	+	–	+	+	+	–
Вторичная кардиомиопатия Secondary cardiomyopathy	–	–	–	+	+	–
Интеллектуальное развитие/ значение IQ Intellectual development/IQ value	Среднее/IQ 92 Average/IQ 92	Соответствует возрасту/оценка не проводилась Age-appropriate/ not assessed	Соответствует возрасту/оценка не проводилась Age-appropriate/ not assessed	Умственная отсталость легкой степени/ НИП 69 баллов Mild intellectual dis- ability/NVIQ score 69	Умственная отсталость умерен- ной степени/ IQ 56, ВИП 60, НИП 61 балл Moderate intellectual disability/IQ 56, VIQ score 60, NVIQ score 61	Среднее/IQ 95 Average/IQ 95
Тест 6-минутной ходьбы Six-minute walk test	Не проведен (не может пройти без остановки >70 м) Not performed (cannot pass >70 m without stopping)	242 м 242 m	325 м 325 m	147 м 147 m	Не проведен (утрачена способ- ность к самостоятельному передвижению) Not performed (cannot move independently)	400 м 400 m

Примечание. НИП – невербальный интеллектуальный показатель (оценка проводится у пациентов с отсутствием речи); ВИП – вербальный интеллектуальный показатель.
Note. NVIQ – nonverbal intelligence quotient (for patients with no speech); VIQ – verbal intelligence quotient.

Обсуждение

У пациентов с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом МДД проведен анализ течения заболевания и клинических симптомов.

Почти у всех детей, за исключением одного, отмечалась задержка развития речи, при этом задержка моторного развития была только у 2 мальчиков (пациенты 1 и 5). Для МДД характерно наличие немоторных симптомов, которые могут появляться даже раньше двигательных нарушений. Именно с задержкой речевого развития, проблемами с произношением, поведенческими нарушениями дети с МДД идут на прием к педиатру или логопеду, другим специалистам, затем позднее, при появлении моторных симптомов, — к неврологу [6]. Кроме того, при МДД у пациентов наблюдаются эмоциональные и поведенческие нарушения: расстройства аутистического спектра (21 %), гиперактивность (24 %), нарушение внимания (44 %), интернализация (24 %) и экстернализация (15 %) [17].

Моторные симптомы у 2 из 6 наблюдаемых пациентов появились в возрасте 1–2 лет, еще у 2 детей — после 5 лет (см. таблицу). Отмечается полиморфизм клинических проявлений: у половины пациентов (с различными вариантами мутаций в гене дистрофина) внешне не была выражена псевдогипертрофия мышц. Отсутствие четких корреляций между генотипом и фенотипом характерно для заболевания МДД. Так, при анализе данных о фенотипических проявлениях мутаций в гене дистрофина показано, что одни и те же мутации могут реализовываться различными клиническими фенотипами [3].

Недостаточная настороженность при выявлении необъяснимого повышения уровня печеночных ферментов в отношении наличия у пациента мышечной дистрофии затрудняет установление диагноза МДД. Рутинное исследование уровня КФК не всегда проводится своевременно. Так, из наблюдаемых нами 6 пациентов только 1 ребенок был направлен врачом на биохимический анализ этого фермента после первичной консультации.

В ряде исследований установлено, что при наличии типичных клинических проявлений МДД средняя продолжительность периода с момента возникновения заболевания (первых симптомов) до установления диагноза варьирует от 1,6 до 2,5 года [8, 24]. В нашем наблюдении продолжительность периода от появления первых симптомов до установления диагноза варьирует значительно: от 5 мес до 8 лет. В настоящее время значительно расширились возможности методов молекулярной диагностики МДД; тем не менее средний возраст установления молекулярного диагноза заболевания (период 2008–2022 гг.) остается без изменений и составляет 6–8 лет [4].

Раннее выявление пациентов и установление точного диагноза дают возможность повысить эффектив-

ность лечения. Создание таргетных препаратов — лекарств направленного действия (target — цель, мишень) для лечения определенных заболеваний — является одним из перспективных направлений современной фармакологии. В настоящее время для лечения пациентов с МДД применяются препараты таргетной, патогенетической терапии при определенных мутациях, вызывающих МДД. Большая часть этих препаратов в РФ пока не зарегистрированы.

Задача патогенетической терапии заключается в замедлении прогрессирования заболевания, для того чтобы перевести агрессивно протекающую МДД в более доброкачественную по клиническим проявлениям миодистрофию Беккера, улучшить качество жизни пациента.

Одним из первых препаратов, направленных на преодоление преждевременных стоп-кодонов в случае нонсенс-мутаций в гене дистрофина, стал аталурен. Предполагаемый механизм действия аталурена основан на ингибировании факторов терминации трансляции белка дистрофина, приводящих к полной остановке синтеза белка дистрофина [13, 22]. Действуя на этапе трансляции белка в рибосоме, аталурен позволяет считывать информацию с мРНК, и в результате, несмотря на наличие преждевременного стоп-кодона, образуется функциональный дистрофин. Аталурен показывает хороший профиль безопасности, а также пролонгирует период амбулаторности у пациентов и сохраняет функцию легких [16]. Следует отметить, что терапия аталуреном возможна для пациентов с нонсенс-мутациями в гене дистрофина. По данным последнего исследования, такие мутации в российской популяции составляют около 12 % от общего числа мутаций гена *DMD* [4]. Согласно этому же исследованию, доля делеций в гене *DMD*, нарушающих рамку считывания, выявленных за 2019–2022 гг., составила 35 % [4]. Важность определения делеций обусловлена возможностью проведения патогенетической терапии при некоторых вариантах делеций. В настоящее время в России доступно несколько препаратов для экзон-скиппинг-терапии: касимерсен (экзон 45), этеплирсен (экзон 51), вилтоларсен и голодирсен (экзон 53). Все препараты этой группы представляют цепочку антисмысловых нуклеотидов, которые специфически связываются с пре-мРНК, исключают соседний с делеционным участком экзон и восстанавливают открытую рамку считывания. В результате препарат-индуцированного пропуска экзона транслируется усеченный, но полностью функциональный белок дистрофин [23, 25]. По результатам самого продолжительного, 4-летнего исследования препарата этой группы — вилтоларсена, у пациентов значительно повышается уровень дистрофин-положительных миофибрилл, улучшаются показатели функциональных тестов, что влияет на пролонгацию периода амбулаторности и качество жизни пациента.

Вместе с тем препарат продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности. Все зарегистрированные нежелательные явления были средней или легкой степени тяжести и не потребовали отмены терапии или снижения дозы. Серьезных нежелательных явлений или случаев летального исхода на фоне терапии зарегистрировано не было. В течение этого исследования ни один ребенок не утратил амбулаторности [9–11, 19].

Самой «молодой» на сегодняшний день является генная терапия, одобренная американским регулятором FDA (Food and Drug Administration), благодаря которой в организме пациента синтезируется экзогенный микродистрофин [25]. Свойства препарата таковы, что он подходит почти при всех мутациях. Из-за ограничений размера вставки в аденоассоциированном векторе не может использоваться полноразмерный дистрофин (ген дистрофина – один из самых больших, состоит из 79 экзонов). Микродистрофин должен сохранять большинство функций дистрофина, однако ему еще предстоит продемонстрировать эффективность в реальной клинической практике. В силу новизны не все исследования еще завершены, а результаты проведенных исследований противоречивы. Так, в одном из исследований этого препарата не отмечено улучшения результатов функциональных тестов [20], хотя в последующем было выявлено улучшение по данным теста «Северная звезда» [21]. Следует отметить, что одобрение препарат микродистрофина получил на

основании завершенной II фазы клинических исследований. В настоящее время продолжается исследование препарата с целью подтверждения его безопасности и эффективности.

Выводы

Наблюдение пациентов с МДЦ с ретроспективной оценкой течения заболевания позволило установить, что видимое отсутствие у детей такого патогномичного симптома заболевания, как псевдогипертрофия мышц голени, увеличивает сроки установления точного диагноза. В большинстве случаев не оценивается уровень КФК при появлении симптомов миопатии, что значительно осложняет диагностический поиск и существенно задерживает установление точного диагноза и, если возможно, инициацию патогенетической терапии. Если у ребенка есть любые моторные симптомы, характерные для мышечной слабости, но отсутствует характерный фенотип (псевдогипертрофия мышц, в том числе мышц голени), при первом визите у любого врача (особенно невролога и ортопеда) пациенту, особенно мужского пола, необходимо рекомендовать проведение исследования уровня КФК в крови.

Раннее выявление и лечение дают возможность пациентам продлить период амбулаторной стадии, получить патогенетическую, а в недалеком будущем – генную терапию, улучшить качество жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Архипова Е.Н. Поражения сердца при нервно-мышечных заболеваниях у детей. Нервно-мышечные болезни 2015;5(4):10–5. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-10-15
Arkhipova E.N. Cardiac lesions in neuromuscular diseases in children. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2015; 5(4):10–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-10-15
- Гремякова Т.А., Артемьева С.Б., Вашакмадзе Н.Д. и др. Основополагающее значение понятий «амбулаторность» и «неамбулаторность» в комплексной оценке состояния пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Нервно-мышечные болезни 2022;12(2):10–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18
Gremyakova T.A., Artemyeva S.B., Vashakmadze N.D. et al. Ambulatory and non-ambulatory stages of Duchenne muscular dystrophy: crucial role of these definitions in the comprehensive assessment of patients' condition. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(2):10–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-2-10-18
- Зотова Е.Д., Решетов Д.А., Жерновков В.Е. и др. Анализ фенотипических проявлений делеций в гене дистрофина в контексте эффективности пропуска экзона как метода терапии наследственных дистрофинопатий. Вестник РГМУ 2016;3:23–9. DOI: 10.24075/brsmu.2016-03-03
Zotova E.D., Reshetov D.A., Zhernovkov V.E. et al. Analysis of phenotypic manifestations of dystrophin gene deletions in the context of exon skipping efficacy as a treatment for hereditary dystrophinopathies. Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University 2016;3:23–9. (In Russ.). DOI: 10.24075/brsmu.2016-03-03
- Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):33–43. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzhkova O.P. et al. Changes in the spectrum of detected *DMD* gene mutations depending on the methodological laboratory capacity. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(1):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-1-33-43
- Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера. Клинические рекомендации. 2023.
Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy. Clinical guidelines 2023. (In Russ.)
- Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Пак Л.А. и др. Дифференциальный диагноз мышечной дистрофии Дюшенна. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна 2021;2(3):159–66. DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166
Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Pak L.A. et al. Differential diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana = L.O. Badalyan Neurological Journal 2021;2(3):159–66. (In Russ.). DOI: 10.46563/2686-8997-2021-2-3-159-166
- Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И. Тест Векслера: детский вариант: измерение уровня развития интеллекта. Методическое руководство. СПб.: Госстандарт России, «Иматон», 2020. 106 с.

- Filimonenko Yu.I., Timofeev V.I. Wechsler Intelligence Scale for Children: measuring intelligence. Methodological guideline. Saint Petersburg: Gosstandart Rossii, «Imaton», 2020. 106 p. (In Russ.)
8. Ciafaloni E., Fox D.J., Pandya S. et al. Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). *J Pediatr* 2009;155(3):380–5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.02.007
 9. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Long-term functional efficacy and safety of viltolarsen in patients with duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2022;9:493–501. DOI: 10.3233/JND-220811
 10. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping. A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
 11. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with duchenne muscular dystrophy: Results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. *J Neuromuscul Dis* 2023;10(3):439–47. DOI: 10.3233/JND-221656
 12. Happi Mbakam C., Lamothe G., Tremblay J.P. Therapeutic strategies for dystrophin replacement in Duchenne muscular dystrophy. *Front Med* 2022;9:859930. DOI: 10.3389/fmed.2022.859930
 13. Huang S., Bhattacharya A., Ghelfi M. et al. Ataluren binds to multiple protein synthesis apparatus sites and competitively inhibits release factor-dependent termination. *Nat Commun* 2022;13(1):2413. DOI: 10.1038/s41467-022-30080-6.
 14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
 15. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2014;24(6):482–91. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.008
 16. Mercury E., Osorio A.N., Muntoni F. et al. Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation *DMD* in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015–2022): 2022 interim analysis. *J Neurol* 2023;270(8):3896–913. DOI: 10.1007/s00415-023-11687-1
 17. Osorio A.N., Cantillo J.M., Salas A.C. et al. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurologia* 2019;34(7):469–81. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.01.001
 18. Reilly M.M., Hanna M.G. Genetic neuromuscular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(Suppl 2):II12–21. DOI: 10.1136/jnnp.73.suppl_2.ii12
 19. Roshmi R.R., Yokota T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today* 2019;55(10):627–39. DOI: 10.1358/dot.2019.55.10.3045038
 20. Sarepta Therapeutics Announces Top-line Results for Part 1 of Study 102 Evaluating SRP-9001, its Investigational Gene Therapy for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. Available at: www.investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-announces-top-line-results-part-1-study-102.
 21. Sarepta Therapeutics' SRP-9001 Shows Sustained Functional Improvements in Multiple Studies of Patients with Duchenne. Available at: www.investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-srp-9001-shows-sustained-functional.
 22. Siddique N., Sonenberg N. Proposing a mechanism of action for ataluren. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113(44):12353–5. DOI: 10.1073/pnas.1615548113
 23. Takeda S., Clemens P.R., Hoffman E.P. Exon-skipping in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8:343–58. DOI: 10.3233/JND-210682
 24. Van Ruiten H.J., Straub V., Bushby K., Guglieri M. Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: A retrospective case note review. *Arch Dis Child* 2014;99(12):1074–7. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306366
 25. Wilton-Clark H., Yokota T. Biological and genetic therapies for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther* 2023;23(1):49–59. DOI: 10.1080/14712598.2022.2150543

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.И. Минайчева / L.I. Minaycheva: <https://orcid.org/0000-0002-1752-2521>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России (Научно-исследовательский институт медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр»).

Funding. The study was performed without external funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia (Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patients' rights and rules of bioethics. The parents of the patients signed written informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 06.11.2023. **Принята к публикации:** 22.11.2023.

Article submitted: 06.11.2023. **Accepted for publication:** 22.11.2023.

Результаты иммуноферментного анализа васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы

Г.С. Голосная¹, О.Н. Красноруцкая², Н.А. Ермоленко¹, Д.А. Холичев³, А.В. Огурцов⁴

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

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

³ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр»; Россия, 142703 Видное, ул. Заводская, 17;

⁴Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119881 Москва, ул. Еланского, 2

Контакты: Галина Станиславовна Голосная ggholosnaya@yandex.ru

Введение. Васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) отвечает за сосудистое ремоделирование, оказывает влияние на формирование постгипоксических структурных изменений головного мозга новорожденного и синергически тесно связан с нейротрофическими факторами, являясь ингибитором процессов апоптоза, имеющих важное значение при поражениях центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста, перенесших как острую асфиксию при рождении, так и хроническую внутриутробную гипоксию. VEGF мало исследован у недоношенных новорожденных, которые составляют группу высокого риска по формированию внутрижелудочкового кровоизлияния и перивентрикулярной лейкомаляции.

Цель исследования – изучение изменений сывороточной концентрации VEGF, его роли в патогенезе тяжелых гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, а также определение его прогностической значимости для формирования тяжелых структурных поражений головного мозга.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 120 детей с гестационным возрастом от 25 до 36 нед. Дети были разделены на 4 группы в соответствии с изменениями по данным нейросонографии. Определение содержания белков проводили методом иммуноферментного анализа.

Результаты и выводы. При формировании ишемических и сочетанных (внутрижелудочковое кровоизлияние и перивентрикулярная лейкомаляция) форм постгипоксических изменений головного мозга у новорожденных к 5–7-м суткам концентрация VEGF достоверно снижалась по сравнению с пробой в 1-е сутки жизни, а к 4-й неделе жизни она снижалась в 4 раза в случае сочетанного поражения. VEGF не может выступать маркером поражения в остром периоде (до 5 дней жизни), так как его исходные уровни в сыворотке крови достоверно не отличаются от таковых в контрольной группе. Однако снижение его концентрации к концу 1-й недели жизни позволяет достоверно прогнозировать формирование постгипоксических изменений головного мозга. Снижение уровня VEGF в сыворотке крови у недоношенных новорожденных со структурными изменениями по данным нейросонографии к 4-й неделе жизни совпадает со сроками формирования глиозных изменений, что значимо влияет на прогноз развития обследованных детей.

Ключевые слова: VEGF, недоношенные, новорожденные, внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция, гипоксия

Для цитирования: Голосная Г.С., Красноруцкая О.Н., Ермоленко Н.А. и др. Результаты иммуноферментного анализа васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):38–44. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-38-44>

Results of enzyme immunoassay of vasculoendothelial growth factor (VEGF) in blood serum in premature newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system

G.S. Golosnaya¹, O.N. Krasnorutskaya², N.A. Ermolenko¹, D.A. Kholichev³, A.V. Ogurtsov⁴

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

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

³Vidnoye Perinatal Center; 17 Zavodskaya St., Vidnoye 142703, Russia;

⁴V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Elanskogo St., Moscow 119881, Russia

Contacts: Galina Stanislavovna Golosnaya ggolosnaya@yandex.ru

Background. Vasculoendothelial growth factor (VEGF) is responsible for vascular remodeling, influences the formation of post-hypoxic structural changes in the newborn brain and is synergistically closely related to neurotrophic factors, being an inhibitor of apoptosis processes, which are important for lesions of the central nervous system in newborns of various types of gestational age, having suffered both acute asphyxia at birth and chronic intrauterine hypoxia. VEGF has been little studied in premature newborns, which are at high risk for the formation of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia.

Aim. To study changes in the serum concentration of VEGF, its role in the pathogenesis of severe hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system in premature newborns of various gestational ages, as well as to determine its prognostic significance for the formation of severe structural brain lesions.

Materials and methods. We observed 120 children with a gestational age from 25 to 36 weeks. The children were divided into 4 groups according to changes to neurosonography data. Determination of protein level was carried out by enzyme immunoassay.

Results and conclusion. With the formation of ischemic and combined (intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia) forms of post-hypoxic changes in the brain in newborns, by 5–7th days of life the concentration of VEGF significantly decreased compared to the test on the 1st day of life, and by the 4th week of life it decreased in 4 times in case of combined lesions. VEGF cannot be used as a marker of damage in the acute period (up to 5 days of life), since its initial levels in the blood serum do not differ significantly from those in the control group. However, a decrease in its concentration by the end of the 1st week of life makes it possible to reliably predict the formation of post-hypoxic changes in the brain. A decrease in the level of VEGF in the blood serum in premature newborns with structural changes according to neurosonography by the 4th week of life coincides with the timing of the formation of gliotic changes, which significantly affects the developmental prognosis of the examined children.

Keywords: VEGF, premature, newborns, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, hypoxia

For citation: Golosnaya G.S., Krasnorutskaya O.N., Ermolenko N.A. et al. Results of enzyme immunoassay of vasculoendothelial growth factor (VEGF) in blood serum in premature newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system. *Russkiy zhurnal detskoj nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2):38–44. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-38-44>

Введение

Важными аспектами для врачей-неврологов, занимающихся проблемой перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС) у недоношенных новорожденных, являются изучение патогенеза, рассмотрение механизмов, по которым развивается сложный каскад патофизиологических процессов, обуславливающих как гибель клеток, так и возможные пути их сохранения [6, 12].

Способность развивающегося мозга недоношенного новорожденного восстанавливаться после перенесенной гипоксии—ишемии зависит от процессов синтеза и активности нейротрофических факторов и стимулирующих факторов роста. У недоношенных детей морфофункциональная незрелость, сочетание с соматическими и инфекционными заболеваниями

нарушают адаптацию в неонатальном периоде и приводят к более тяжелому поражению ЦНС [5, 9].

Актуальным является поиск закономерностей в сложных процессах, обусловленных влиянием внутренних и внешних факторов на функциональное состояние организма недоношенного новорожденного с учетом его индивидуальных особенностей. Оказание своевременной высокотехнологичной помощи может предотвратить развитие инвалидизирующей патологии и снизить затраты на выхаживание и реабилитацию недоношенных детей, перенесших критические состояния в неонатальном периоде. Оценка диагностических критериев, помогающих осуществить дифференциальную диагностику ишемического или геморрагического перинатального поражения ЦНС с целью адекватного и своевременного терапевтического вмешательства

в патологический процесс, когда лечение приходится на фазу обратимых нарушений, — приоритетная задача для специалистов перинатальных центров. Развитие этого направления имеет не только научно-практическую ценность, но и социальное значение [1, 2].

Клиническими исследованиями доказано, что частота тяжелых ишемических и геморрагических нарушений коррелирует с пренатальными факторами. Процессы роста и восстановления структур ЦНС не изучены полностью, что ограничивает возможности прогнозирования дальнейшего развития недоношенного ребенка. Особенности недоношенных детей таковы, что иногда даже обширное повреждение мозга в I полугодии жизни не формирует неврологический дефицит и поддержку развития [3, 4].

Важными преимуществами иммунохимического определения уровня ростовых факторов в биологических жидкостях (плазма крови, цереброспинальная жидкость) по сравнению с другими методами диагностики являются его высокая чувствительность, точность и малые количества (0,2–0,5 мкл) исследуемого материала.

В течение последних 15 лет тема нейрохимических аспектов раннего поражения головного мозга у новорожденных активно изучается. Однако есть моменты, которые еще недостаточно исследованы. К ним, в частности, относится изменение уровней различных нейропротективных факторов и факторов роста у новорожденных детей различного гестационного возраста. Патологические изменения в балансе ростовых факторов позволяют более точно определить прогноз морфологических изменений мозга в остром периоде [7, 8, 11].

Васкулоэндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) отвечает за сосудистое ремоделирование, оказывает влияние на формирование постгипоксических структурных изменений головного мозга новорожденного и синергически тесно связан с нейротрофическими факторами, являясь ингибитором процессов апоптоза, которые имеют важное значение при поражениях ЦНС у новорожденных различного гестационного возраста, перенесших как острую асфиксию при рождении, так и хроническую внутриутробную гипоксию. VEGF мало исследован у недоношенных новорожденных, которые являются группой высокого риска по формированию внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) [3, 10, 13, 14].

Целью нашей работы было изучение изменения сывороточной концентрации VEGF, его роли в патогенезе тяжелых гипоксически-ишемических поражений ЦНС у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста, а также определение его прогностической значимости для формирования тяжелых структурных поражений головного мозга.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 120 детей (75 мальчиков и 45 девочек) с гестационным возрастом от 25 до 36 нед и массой тела при рождении от 710 до 2730 г. Дети были разделены на 4 группы в соответствии с изменениями по данным нейросонографии (НСГ): I группа — новорожденные, у которых при НСГ отмечалось повышение перивентрикулярной эхогенности от умеренной до выраженной ($n = 30$); II группа — новорожденные с ПВЛ ($n = 30$); III группа — новорожденные с ВЖК ($n = 30$); IV группа — новорожденные с сочетанием ВЖК и ПВЛ ($n = 30$).

Контрольная группа (40 новорожденных) была представлена здоровыми доношенными детьми ($n = 20$), а также недоношенными детьми без поражения ЦНС ($n = 20$). Взятие проб крови у детей контрольной группы осуществлялось при проведении необходимых анализов в стационаре по показаниям (биохимические анализы, общий анализ крови).

Все дети I–IV групп родились от матерей с отягощенным течением беременности и родов. Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 1–4 балла у 45 детей, 5–7 баллов у 44 детей, 7–8 баллов у 31 ребенка. Все новорожденные имели признаки тяжелого перинатального гипоксического поражения ЦНС, которое было диагностировано на основании данных анамнеза, оценки динамики неврологического статуса и ультразвукового обследования мозга (НСГ). Основными клиническими проявлениями были угнетение ЦНС (120 новорожденных), судороги (62 ребенка), кома (10 детей). Тяжесть состояния детей была обусловлена комплексом различных патологических процессов, таких как синдром дыхательных расстройств, внутриутробная пневмония, нарушение водно-электролитного баланса. Наличие и тяжесть дыхательной недостаточности обуславливали необходимость проведения искусственной вентиляции легких с первых часов жизни в 102 (85 %) случаях, причем в 74 из них — в первые 5 мин жизни. Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии осуществлялся на 1–3-и сутки жизни. Длительность искусственной вентиляции легких составила в среднем 7 сут, максимально — 32 сут.

С письменного согласия родителей всем детям проводилось клиничко-лабораторное обследование.

Пробы крови для определения VEGF были взяты в первые 48 ч, на 7-е и 28-е сутки жизни. Полученную сыворотку в объеме 0,5 мл замораживали и хранили при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ не более 2 мес. Определение содержания белков проводили методом иммуноферментного анализа по стандартной методике. Сывороточный уровень VEGF исследовали с помощью тест-систем фирмы Biosource (Бельгия). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 5. Для оценки достоверности различий меж-

ду группами использовали тест множественного сравнения средних ANOVA с последующим сравнением групп по методу Манна–Уитни. В каждой группе данные сравнивали между собой по методу Вилкоксона. Корреляционную зависимость вычисляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты

Сывороточная концентрация VEGF во всех исследуемых группах характеризовалась значительной разницей между минимальными и максимальными значениями, особенно в группах новорожденных со структурными изменениями головного мозга по данным НСГ (II и IV группы). Сравнивая средние значения концентрации VEGF за время наблюдения, можно отметить, что в I группе не было выявлено достоверных различий с нормативными данными. Однако в этой группе новорожденных, в отличие от контрольной, отмечалась тенденция к повышению среднего сывороточного уровня VEGF к 28-м суткам жизни.

У новорожденных с ВЖК наблюдалось снижение концентрации VEGF к 4-й неделе жизни (достоверное различие с контролем и уровнем на 1-й неделе жизни; $p < 0,01$).

У детей с тяжелыми ишемическими поражениями головного мозга – II и IV группы – начальные уровни VEGF в сыворотке соответствовали нормативным, затем наблюдалось достоверное снижение средних значений сывороточной концентрации к 28-м суткам жизни ($p < 0,01$). При индивидуальном анализе у всех детей также отмечалось снижение уровня VEGF к 4-й неделе жизни. В этих группах у каждого 3-го новорожденного в течение 1-й недели наблюдения фиксировались уровни VEGF < 50 нг/мл.

В IV группе при комбинации ВЖК и ПВЛ (самой тяжелой патологии) средние сывороточные уровни VEGF в первые 48 ч жизни достоверно не отличались от нормальных значений, что связано в наших наблюдениях с тем, что у 5 новорожденных концентрация VEGF превышала 220 нг/мл. К 28-м суткам жизни концентрация VEGF значительно снижалась и составляла 53,22 нг/мл, что было в 2 раза ниже минимальных нормативных показателей. У новорожденных с неблагоприятным исходом (умерших) к 28-м суткам жизни регистрировались и крайне низкие значения сывороточной концентрации VEGF – от 0 до 27,01 нг/мл. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1. Изменение средних значений сывороточной концентрации VEGF (нг/мл) у новорожденных в зависимости от результатов нейросонографии

Table 1. Changes in average serum concentrations of VEGF (ng/ml) in newborns depending on the results of neurosonography

Статистический показатель Statistical parameter	Средние значения по группам Mean values in the groups			
	I	II	III	IV
1-я проба (48 ч жизни) 1 st sample (48 hours of life)				
M ± SD	170,3 ± 91,97**	173,68 ± 125,94**	182,12 ± 119,32**	151,48 ± 106,95**
min–max	27,11–657,96	18,80–301,74	50,30–192,04	11,09–277,03
2-я проба (7-е сутки жизни) 2 nd sample (7 th day of life)				
M ± SD	250,6 ± 132,24	108,0 ± 68,96*, **	186,141 ± 129,2	119,15 ± 74,46**
min–max	23,56–615,07	53,81–371,8	30,70–301,23	13,09–126,22
3-я проба (28-е сутки жизни) 3 rd sample (28 th day of life)				
M ± SD	376,76 ± 185,59**	78,54 ± 37,01*, **	117,46 ± 84,91*,**	53,22 ± 40,96*, **
min–max	27,01–646,10	4,6–116,0	19,93–151,65	0–89,06

*Достоверность отличий средних значений сывороточной концентрации VEGF от таковых контрольной группы по методу Манна–Уитни ($p < 0,01$).

**Достоверные различия концентрации проб внутри группы (по методу Вилкоксона) ($p < 0,01$).

*Significance of differences between the average serum concentrations of VEGF and those of the control group using the Mann–Whitney method ($p < 0.01$).

**Significant differences in sample concentrations within the group (Wilcoxon method) ($p < 0.01$).

Таблица 2. Средние концентрации VEGF (нг/мл) у новорожденных в зависимости от исхода заболевания по критерию «выжившие/умершие», $M \pm SD$

Table 2. Average VEGF concentrations (ng/ml) in newborns depending on the outcome of the disease according to the criterion “survived/died”, $M \pm SD$

Исход Outcome	1-я проба 1 st sample	2-я проба 2 nd sample	3-я проба 3 rd sample
I группа (без структурных изменений по данным нейросонографии) Group I (without structural changes according to neurosonography)			
Выжившие Survived	224,87 ± 152,05	225,87 ± 143,35*	267,06 ± 213*
Умершие Died	172,58 ± 70,46	95,4 ± 90,78*	60,16 ± 46,37*
II группа (перивентрикулярная лейкомаляция) Group II (periventricular leukomalacia)			
Выжившие Survived	225,35 ± 219,58*	233,8 ± 172,01*	122,28 ± 94,16*
Умершие Died	64,47 ± 61,76*	30,46 ± 21,79*	40,57 ± 41,69*
III группа (внутрижелудочковое кровоизлияние) Group III (intraventricular hemorrhage)			
Выжившие Survived	197,32 ± 122,43*	221,57 ± 118,75*	207,03 ± 180,6*
Умершие Died	117,29 ± 53,42*	45,22 ± 43,75*	18,51 ± 16,61*
IV группа (перивентрикулярная лейкомаляция + внутрижелудочковое кровоизлияние) Group IV (periventricular leukomalacia + intraventricular hemorrhage)			
Выжившие Survived	174,35 ± 122,43*	134,39 ± 84,5*	70,53 ± 34,53*
Умершие Died	98,13 ± 20,25*	83,6 ± 28,56*	12,83 ± 14,39*

*Достоверные различия значений (группирующая переменная—результат).

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверные различия по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$).

*Significant differences in values (grouping variable—result).

Note. Significant differences compared to the control group ($p < 0.01$) are highlighted in bold font.

Также оценивались концентрации VEGF в зависимости от исхода заболевания (выжившие/умершие). Данные представлены в табл. 2.

При анализе сывороточного уровня VEGF в I группе различия между показателями у выживших и умерших отмечались с 7-х суток жизни: уровень у выживших был в 3 раза выше, а к 28-м суткам — в 4 раза выше. У новорожденных со структурными изменениями по данным НСГ различия в концентрации VEGF отмечались с 48 ч жизни. К 7-м суткам жизни разница в уровне сывороточной концентрации достигала 2 и 8 раз в IV и II группах соответ-

ственно и 4,5 раза у новорожденных с ВЖК. Снижение концентрации VEGF свидетельствует об угнетении процессов васкулогенеза в случаях тяжелого поражения ЦНС, особенно при неблагоприятном исходе заболевания.

Корреляционные связи между сывороточным уровнем VEGF и формированием структурных постгипоксических изменений головного мозга на нейросонограмме в неонатальный период не выявлены.

В исследовании выявлены корреляционные связи уровня VEGF с летальным исходом у обследованных групп недоношенных новорожденных (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционные связи концентрации VEGF с летальным исходом (указаны только сильные корреляционные связи ($R > 0,6$; $p < 0,01$))

Table 3. Correlation of VEGF concentration with lethal outcome (only strong correlations are indicated ($R > 0.6$; $p < 0.01$))

Исследуемый фактор Studied factor	Контрольная группа Control group	Группа I Group I	Группа II Group II	Группа III Group III	Группа IV Group IV
Концентрация VEGF в сыворотке крови на 7-е сутки жизни VEGF concentration in blood serum on the 7 th day of life	Корреляционной связи нет No correlation	–	–0,6	–0,62	–0,79

Выводы

Связь морфологических изменений ЦНС у недоношенных новорожденных с концентрацией VEGF в сыворотке крови в неонатальном периоде при гипоксически-ишемическом поражении мозга у новорожденных чрезвычайно важна и свидетельствует о том, что запрограммированная смерть клеток находится в тесной зависимости от трофического обеспечения нейронов.

Роль VEGF в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных изучена недостаточно. Для педиатров и неврологов, работающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, всегда актуален вопрос: разовьется ли ПВЛ у ребенка с повышенной экзогенностью перивентрикулярных зон и что лежит в основе таких изменений? Нанотехнологии, применяемые в современной иммуноферментной диагностике, позволяют исследовать молекулярные соединения, которые играют важную роль в трофообеспечении.

При возникновении ишемических и сочетанных форм постгипоксических изменений головного мозга к 5–7-м суткам концентрация VEGF достоверно снижалась по сравнению с пробой в 1-е сутки жизни, а к 4-й неделе жизни в случае сочетанного поражения она снижалась в 4 раза. VEGF не может выступать

маркером поражения в острейшем периоде (до 5 дней жизни), так как его исходные уровни в сыворотке крови достоверно не отличаются от таковых контрольной группы. Однако снижение его концентрации к концу 1-й недели жизни позволяет достоверно прогнозировать формирование постгипоксических изменений головного мозга. Снижение уровня VEGF в сыворотке крови у недоношенных новорожденных со структурными изменениями на нейросонограмме к 4-й неделе жизни совпадает со сроками формирования глиозных изменений, что значимо влияет на прогноз развития обследованных детей.

Во всех случаях наблюдения при индивидуальной оценке низкая концентрация VEGF была отмечена у детей со сформировавшимися тяжелыми постгипоксическими изменениями. При благоприятном течении заболевания у всех новорожденных отмечалось значительное повышение сывороточного уровня VEGF до 450–620 нг/мл, что свидетельствует об активном ангиогенезе, позволяющем компенсировать последствия тяжелой гипоксии–ишемии мозга.

Адекватная экспрессия VEGF в условиях гипоксии у недоношенных новорожденных позволяет реализовать возможности клеточных механизмов, обуславливающих защиту нейронов и глиальных элементов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Абдурагимова М.Х., Созаева Д.И. Уровень эритропоэтина в артериальной и венозной крови пуповины в условиях перинатальной гипоксии. Российский вестник перинатологии и педиатрии = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2021;(4):201, 202. Berezanskaya S.B., Lukyanova E.A., Abduragimova M.Kh., Sozaeva D.I. Level of erythropoietin in arterial and venous blood of the umbilical cord under conditions of perinatal hypoxia. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2021;(4):201, 202. (In Russ.)
2. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Абдурагимова М.Х. и др. Патогенетические аспекты регуляции ангио- и нейрогенеза у новорожденных с церебральными нарушениями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021;(4):201. Berezanskaya S.B., Lukyanova E.A., Abduragimova M.Kh. et al. Pathogenetic aspects of the regulation of angiogenesis and neurogenesis in newborns with cerebral disorders. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2021;(4):201. (In Russ.)
3. Голосная Г.С., Яковлева А.В., Заплатников А.В. и др. Динамика содержания нейротрофических и проапоптотических цитокинов в сыворотке крови у новорожденных с острой асфиксией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016;(1):27–34. Golosnaya G.S., Yakovleva A.V., Zaplatnikov A.V. et al. Dynamics of the content of neurotrophic and proapoptotic cytokines in the blood serum in newborns with acute asphyxia. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Spersansky 2016;(1):27–34. (In Russ.)

4. Голосная Г.С., Яковлева А.В., Заплатников А.Л. и др. Диагностическое значение уровня трофических факторов у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017;(1):15–23. Golosnaya G.S., Yakovleva A.V., Zaplatnikov A.L. et al. Diagnostic value of the level of trophic factors in newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2017;(1):15–23. (In Russ.)
5. Захарова Л.Н., Краева О.А., Чистякова Г.Н. Определение концентрации нейроспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016;61(2):50–5. Zakharova L.N., Kraeva O.A., Chistyakova G.N. Determination of the concentration of neurospecific factors in the diagnosis of organic damage to the central nervous system in very premature infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2016;61(2):50–5. (In Russ.)
6. Захарова С.Ю., Левина Л.Г. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия у детей первого года жизни, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019;(6):57–61. Zakharova S.Yu., Levina L.G. Humoral markers of endothelial dysfunction in children of the first year of life born with intrauterine growth retardation syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019;(6):57–61. (In Russ.)
7. Трепилец В.М., Голосная Г.С., Трепилец С.В., Кукушкин Е.И. Гипоксически-ишемические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейрохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катamnестического наблюдения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2018;(1):31–7. Trepilets V.M., Golosnaya G.S., Trepilets S.V., Kukushkin E.I. Hypoxic-ischemic brain lesions in newborns: the significance of determining neurochemical markers, markers of inflammation and apoptosis in the neonatal period and the results of follow-up observation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2018;(1):31–7. (In Russ.)
8. Турсунбаева Ф.Ф., Насирова У.Ф. Значение нейроспецифических факторов при перинатальных поражениях центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Евразийский вестник педиатрии 2019;1(1):43–8. Tursunbaeva F.F., Nasirova U.F. The significance of neurospecific factors in perinatal lesions of the central nervous system in premature newborns. *Evraziyskiy vestnik pediatrii = Eurasian Journal of Pediatrics* 2019;1(1):43–8. (In Russ.)
9. Ульянина Е.В., Ахмадеев Н.Р. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при синдроме задержки роста плода. Практическая медицина 2018;(6):52–5. Ulyanina E.V., Akhmadeev N.R. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor in fetal growth restriction syndrome. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine* 2018;(6):52–5. (In Russ.)
10. Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р., Ульянина Е.В. и др. Диагностическая ценность сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода. Доктор.Ру 2020;(8):44–8. Fatkulin I.F., Akhmadeev N.R., Ulyanina E.V. et al. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor in fetal growth retardation. *Doktor.Ru = Doctor.Ru* 2020;(8):44–8. (In Russ.)
11. Diaz J., Abiola S., Kim N. et al. Therapeutic hypothermia provides variable protection against behavioral deficits after neonatal hypoxia-ischemia: A potential role for brain-derived neurotrophic factor. *Dev Neurosci* 2017;39(1–4):257–72. DOI: 10.1159/000454949
12. Leviton A., Allred E.N., Yamamoto H. et al. ELGAN Study Investigators. Antecedents and correlates of blood concentrations of neurotrophic growth factors in very preterm newborns. *Cytokine* 2017;94:21–8. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.03.012
13. Rosenstein J.M., Krum J.M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. *Organogenesis* 2010;2:107–14.
14. Sweetman D.U., Onwuneme C., Watson W.R. et al. Perinatal asphyxia and erythropoietin and VEGF: Serial serum and cerebrospinal fluid responses. *Neonatology* 2017;111(3):253–9. DOI: 10.1159/000448702

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.С. Голосная / G.S. Golosnaya: <https://orcid.org/000-0001-6103-7171>
 О.Н. Красноручкая / O.N. Krasnorutskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4796-7334>
 Н.А. Ермоленко / N.A. Ermolenko: <https://orcid.org/0000-0001-7197-6009>
 Д.А. Холичев / D.A. Kholichev: <https://orcid.org/0000-0002-1989-9429>
 А.В. Огурцов / A.V. Ogurtsov: <https://orcid.org/0000-0002-2788-442X>

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: 25.08.2023. **Принята к публикации:** 15.09.2023.
Article submitted: 25.08.2023. **Accepted for publication:** 15.09.2023.

Основные формы лейкодистрофий. Лекция с описанием клинических случаев

А.А. Ершова, А.С. Котов

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

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alexeykotov1980@gmail.com

Лейкодистрофии представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся первичным поражением белого вещества центральной нервной системы, независимо от генетического дефекта и задействованного структурного компонента. В данной работе представлена классификация на основании выявления типичных паттернов распределения поражения по данным нейровизуализации, характерных для определенных форм лейкодистрофий. Приведены клинические примеры для каждого из выделенных паттернов. Теменно-затылочный паттерн рассмотрен в клиническом случае заболевания мальчика 9 лет с X-сцепленной адренолейкодистрофией. В рамках лобного паттерна приведен пример генетически верифицированной юношеской формы болезни Александра у пациентки 16 лет. Перивентрикулярный паттерн отражает лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и спинного мозга и повышенным содержанием лактата у пациентки 9 лет. Субкортикальный паттерн рассмотрен в рамках L-2-гидроксиглутаровой ацидурии у пациента 29 лет. В качестве примеров паттерна вовлечения ствола мозга и паттерна вовлечения мозжечка рассматривается аутосомно-доминантная лейкодистрофия с началом во взрослом возрасте, обусловленная тандемной дупликацией гена ламина В, выявленная у пациента 40 лет. В заключение приведены дополнительные диагностические методы, необходимые для дифференциальной диагностики заболеваний белого вещества головного мозга, и краткий обзор лечения.

Ключевые слова: лейкодистрофия, болезнь Александра, L-2-гидроксиглутаровая ацидурия

Для цитирования: Ершова А.А., Котов А.С. Основные формы лейкодистрофий. Лекция с описанием клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):45–51. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-45-51>

The main forms of leukodystrophies. Lecture and clinical cases

A.A. Ershova, A.S. Kotov

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

Contacts: Alexey Sergeevich Kotov alexeykotov1980@gmail.com

Leukodystrophies are genetically determined diseases characterised by primary damage to the white matter of the central nervous system, irrespective of the genetic defect and structural component involved. This paper classification is presented based on the identification of typical patterns characteristic of certain forms of leukodystrophy. Clinical examples are given for each of the identified patterns. The parieto-occipital pattern is considered in a clinical case of a 9-year-old boy with X-linked adrenoleukodystrophy. Frontal pattern there is an example of a genetically verified juvenile form of Alexander's disease in a 16-year-old female patient. The periventricular pattern reflects leukoencephalopathy with brain stem and spinal cord involvement and increased lactate in a 9-year-old female patient. A subcortical pattern is considered within L-2-hydroxyglutamic aciduria in a 29-year-old patient. As examples of brainstem and cerebellar involvement patterns, autosomal dominant leukodystrophy with adult onset due to tandem duplication of the lamin B gene, identified in a 40-year-old patient, is considered. In conclusion, we present additional diagnostic methods for the differential diagnosis of brain white matter diseases and a brief overview of treatment.

Keywords: leukodystrophies, Alexander disease, L-2-hydroxyglutamic aciduria

For citation: Ershova A.A., Kotov A.S. The main forms of leukodystrophies. Lecture and clinical cases. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2023;18(2):45–51. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-45-51>

Термин «лейкодистрофия» был впервые применен в 1928 г. в контексте метахроматической лейкодистрофии и использовался для определения наследственной прогрессирующей дегенерации белого вещества. Все лейкодистрофии представляют собой генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся первичным поражением белого вещества центральной нервной системы, независимо от генетического дефекта и задействованного структурного компонента. Из-за множества молекулярных причин, многие из которых до сих пор остаются неустановленными, достаточно сложно выделить единую классификацию данной патологии. Существует разделение по типу клеток, вызывающих дегенерацию в центральной нервной системе, на заболевания олигодендроцитов и миелина, астроцитов, микроглии и кровеносных сосудов. С 2010 г. наблюдалось огромное увеличение числа определенных лейкодистрофий, в том числе благодаря включению в диагностический ряд полноэкзомного секвенирования в сочетании с нейровизуализацией. В настоящее время известно более 100 форм болезни, отличающихся видом генетической мутации и возрастной категорией, в которой происходит манифестация симптомов. Поскольку

клинические проявления лейкодистрофии могут быть неспецифичными, магнитно-резонансная томография (МРТ) используется как мощный параклинический инструмент. Общий и основной паттерн для лейкодистрофий – симметричное поражение белого вещества головного мозга; исключение из этого правила – генетически обусловленные васкулопатии, такие как CADASIL и некоторые формы X-сцепленной аденолейкодистрофии (X-ALD). Для каждого заболевания существуют типичные проявления на томограмме, это помогает значительно ограничить диагностический поиск. Рис. 1 отражает основные МРТ-паттерны лейкодистрофий.

Характеристика основных паттернов лейкодистрофий. Теменно-затылочный паттерн характерен для болезни Краббе и X-ALD. X-ALD представляет собой наследственное нарушение пероксисомального метаболизма, возникающее в результате мутации потери функции АТФ-связывающего кассетного белка подсемейства D1 (*ABCD1*) [1]. В большинстве случаев характерен дебют X-ALD в детском возрасте, однако с каждым годом выявляется все больше случаев заболевания взрослых. В зависимости от фенотипа и возраста



Рис. 1. Основные МРТ-паттерны лейкодистрофий
Fig. 1. Main MRI patterns of leukodystrophies

дебюта клинические проявления варьируют. Встречаются и носители мутации без клинических проявлений заболевания. Описано до 8 фенотипов данного заболевания. В большинстве случаев при начале X-ALD во взрослом возрасте характерно медленно прогрессирующее течение с поражением спинного мозга — адреномиелонейропатия — с дебютом, как правило, начиная с 30-летнего возраста у мужчин и в постменопаузе у женщин [2]. Однако у 35–40 % лиц мужского пола X-ALD проявляется в форме быстро прогрессирующей воспалительной церебральной демиелинизации с пиком в возрасте 3–10 лет. Примерно у 20 % взрослых мужчин также развивается поражение головного мозга, которое быстро прогрессирует до инвалидизации и смерти [12]. Кроме того, примерно у 80 % у мужчин с X-ALD поражаются надпочечники с пожизненным риском надпочечниковой недостаточности [5].

По шкале Loes описано 5 МРТ-паттернов адренолейкодиетрофии, однако в 66 % случаев встречается именно поражение теменно-затылочных долей и валликов мозолистого тела, также могут вовлекаться зрительные и слуховые пути. Данная локализация характерна преимущественно для детского возраста, однако встречается и у взрослых [13].

Как правило, формирование данного паттерна начинается с демиелинизации валика мозолистого тела с постепенным вовлечением в процесс белого вещества теменно-затылочных областей.

Представляем результаты МРТ пациента с X-ALD (рис. 2).

В возрасте 5 лет родители начали замечать агрессивное поведение пациента. В 9 лет появились нарушения походки, изменился почерк, периодически нарушалось зрение на оба глаза. По данным МРТ головного мозга выявлено диффузное поражение затылочных и теменных долей, характерное для поздней стадии адренолейкодиетрофии по шкале Loes. Диагноз был подтвержден с помощью ДНК-диагностики: методом прямого автоматического секвенирования пациенту проведен частичный анализ гена ABCD1,

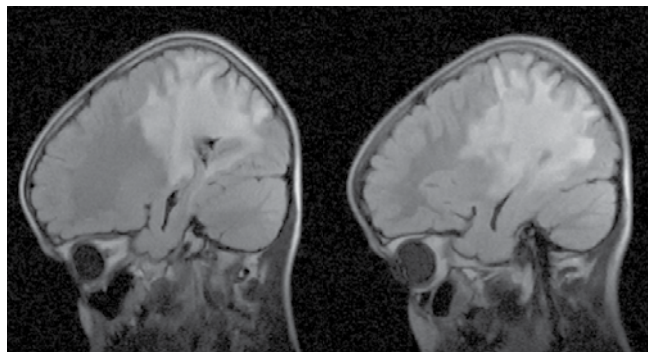


Рис. 2. Томограммы пациента с X-сцепленной адренолейкодиетрофией
Fig. 2. Tomograms of patient with X-linked adrenoleukodystrophy

в 1-м экзоне у пробанда обнаружено изменение нуклеотидной последовательности NM_00033.3:c.461_487del26 в гомизиготном состоянии, данная мутация высоковероятно патогенна. Наследственность: мать пациента — носитель мутации в гене ABCD1. С учетом полученных данных пациенту был установлен диагноз X-ALD.

Лобный паттерн. Болезнь Александра (AxD) — чрезвычайно редкая астроцитопатия, вызванная мутациями гена глиального фибриллярного кислого белка (*GFAP*), патологически характеризующаяся наличием в астроцитах цитоплазматических включений, называемых волокнами Розенталя. AxD делится на 3 клинические формы в зависимости от возраста дебюта заболевания, а именно: инфантильная, юношеская и взрослая. По клиническим проявлениям выделяют 3 подтипа: церебральный, бульбоспинальный и промежуточную форму, в зависимости от неврологических симптомов и локализации поражения. В настоящее время известно более 100 мутаций *GFAP*, связанных с AxD [14]. В рамках лобного паттерна представлена юношеская форма данной нозологии. Поражение белого вещества по данным МРТ начинается в лобной области и позднее распространяется кзади. Терминальная стадия заболевания характеризуется кистозной лейкомаляцией с усилением контраста. Может наблюдаться обструктивная гидроцефалия, вторичная по отношению к периакведуктальному поражению и отеку базальных ганглиев [4]. Для ювенильной формы типичны гнусавость голоса и атаксия, задержка развития и эпилептические приступы. Для взрослой формы более характерны выраженные бульбарные симптомы (дисфагия, дисфония или дизартрия). Исходя из этого, можно сделать вывод, что при данной форме, как и при многих других лейкодиетрофиях, установить диагноз без нейровизуализации практически невозможно.

Представляем результаты МРТ пациентки с AxD (рис. 3).

*В возрасте около 4 лет начали отмечаться мимические тики, лечение — без эффекта. С 12 лет к сложным тикам присоединились нарушения походки, гнусавость голоса, нарушения глотания. По данным МРТ выявлено диффузно-очаговое поражение белого вещества обеих лобных долей и срединных структур головного мозга. По данным массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 была выявлена мутация гена *GFAP* (NM_002055), 4-й экзон с.758C>A, p.ALA253Asp, в гетерозиготном состоянии, не описанная в Human Gene Mutation Database (в этом кодоне описана другая замена с.758C>G, p.Ala253Gly(CM051054)). В контрольной выборке здорового населения, согласно базе gnomAD, данная замена не встречалась. Алгоритмы предсказания патогенности расценивают данный вариант как вероятно патогенный (DEOGEN2, MutationAssessor, MetaLR, MutationTaster, fathmm_MKL_coding). Глубина прочтения ×136.*

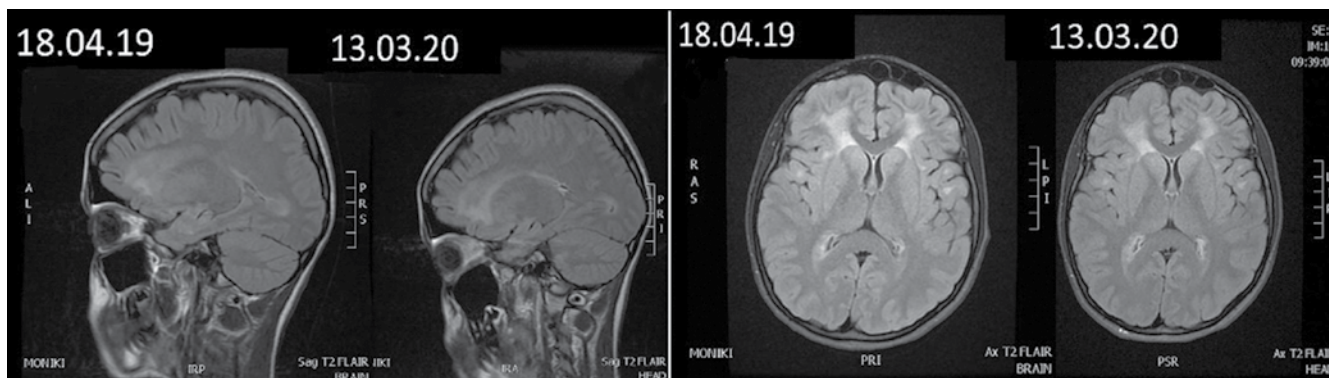


Рис. 3. Томограммы пациентки с болезнью Александра
Fig. 3. Tomograms of patient with Alexander disease

С учетом полученных данных пациентке был установлен следующий диагноз: «Юношеская форма AxD, вызванная мутацией в гене GFAP».

Перивентрикулярный паттерн является наиболее распространенным из всех, и множество различных заболеваний, включая заболевания, отличные от лейкодистрофии, могут проявляться перивентрикулярными поражениями по данным МРТ. Подобный МРТ-паттерн описан при метахроматической лейкодистрофии, болезни Краббе, синдроме Шегрена–Ларссона, лейкоэнцефалопатии с поражением ствола и спинного мозга и повышенным содержанием лактата в белом веществе (LBSL). LBSL представляет собой лейкодистрофию, вызванную мутациями в гене *DARS2*, который кодирует митохондриальную аспартил-тРНК-синтазу [7]. Проявляется в детском или подростковом возрасте моторными нарушениями и прогрессирующей спастической атаксией, снижением когнитивных функций и сенсорной невропатией. Известно, что иногда может наблюдаться умеренное повышение уровня лактата в сыворотке или спинномозговой жидкости. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Носительство мутаций клинически асимптомно. Как правило, больные являются компаунд-гетерозиготами (имеют 2 гетерозиготные мутации в разных положениях нуклеотидной последовательности гена *DARS2* в гетерозиготном состоянии).

На томограммах белое вещество головного мозга имеет пятнистую неоднородную структуру. Выявляется диффузная гиперинтенсивность белого вещества на FLAIR- и T2-взвешенных изображениях. Может наблюдаться выборочное поражение пирамидных путей по всей их длине, включая спинной мозг, сенсорных путей по всей их траектории, включая медиальную петлю, верхние и нижние ножки мозжечка, а также интрапаренхиматозную траекторию тройничного нерва [11]. Часто вовлекается белое вещество мозжечка.

Представляем результаты МРТ пациентки с лейкоэнцефалопатией с поражением ствола и спинного

мозга и повышенным содержанием лактата в белом веществе (рис. 4).

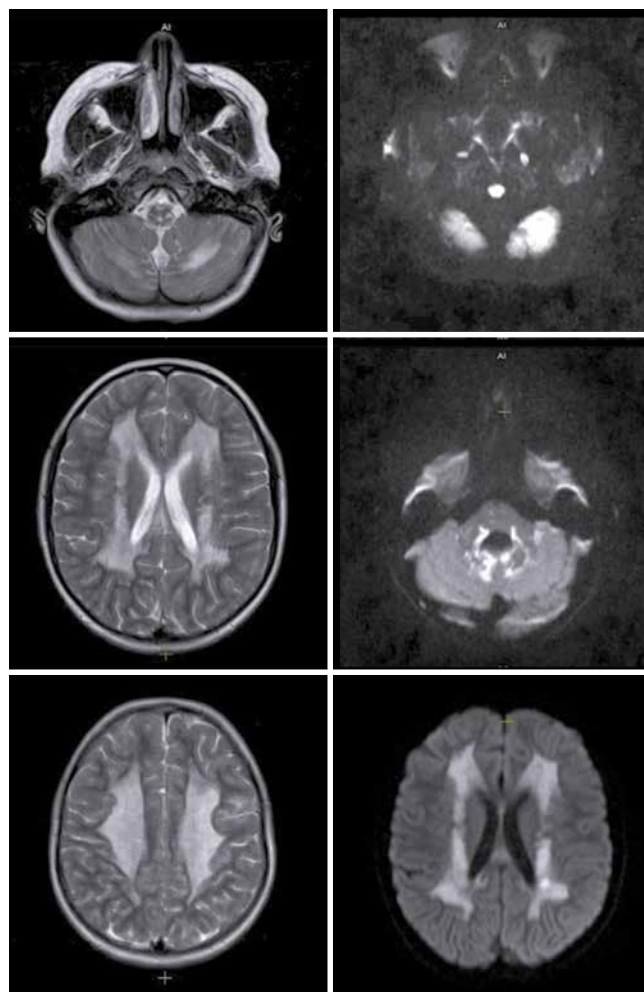


Рис. 4. Томограммы пациентки с лейкоэнцефалопатией с поражением ствола и спинного мозга и повышенным содержанием лактата в белом веществе

Fig. 4. Tomograms of patient with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement

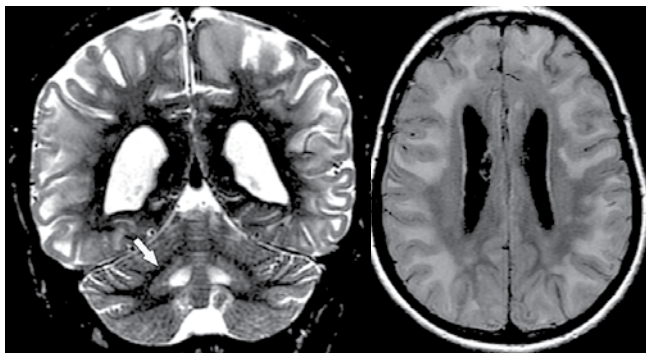


Рис. 5. Томограммы пациента с L-2-гидроксиглутаровой ацидурией
Fig. 5. Tomograms of patient with L-2-hydroxyglutaric aciduria

В возрасте 4 лет, после перенесенной пневмонии, у пациентки появились частые падения, нарушение координации. С 7 лет возникли проблемы с письмом и чтением. По данным МРТ головного мозга выявлена МР-картина обширного двустороннего поражения вещества полушарий головного мозга, ствола мозга, мозжечка и спинного мозга. Определение уровня лактата в сыворотке крови: до еды – 1,7 ммоль/л, после еды – 2,7 ммоль/л (норма – 0,5–2,2 ммоль/л). Анализ ДНК по панели «Лейкодистрофии/лейкоэнцефалопатии»: обнаружены мутации в 3-м экзоне с.228-21_228-20delinsC, в 5-м экзоне с.455G>T(p.Cys152Phe) в гетерозиготном состоянии. На основании полученных данных пациентке был установлен диагноз: «Лейкоэнцефалопатия с поражением ствола и спинного мозга и повышенным содержанием лактата».

Субкортикальный паттерн. L-2-гидроксиглутаровая ацидурия – редкое нейрометаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием (ген L-2-гидроксиглутаратдегидрогеназы *L2HGDH*), которое характеризуется лейкоэнцефалопатией, поражающей преимущественно подкорковое белое вещество [10].

Заболевание достаточно редкое, так как передается по аутосомно-рецессивному типу наследования и на начальных стадиях протекает бессимптомно или проявляется статической энцефалопатией. Как правило, выраженные неврологические нарушения отмечаются уже во взрослом возрасте, в связи с этим установление диагноза значительно отсрочено. Важнейшими клиническими признаками заболевания служат отставание в развитии, эпилепсия и мозжечковая атаксия.

Изменения на томограммах двусторонние и симметричные, что соответствует лейкодистрофии. Существует центростремительный паттерн поражения, при котором аномалии белого вещества вовлекают подкорковые U-волокна, а затем прогрессируют до более глубоких отделов. Даже в запущенных стадиях сохраняется глубокое белое вещество перивентрикулярной области, мозолистое тело и внутренняя капсула. Также можно наблюдать переднезадний градиент, при котором сначала поражается белое вещество в лобно-те-

менной области, а затем затрагивается остальная часть белого вещества [6].

Представляем результаты МРТ пациента с L-2-гидроксиглутаровой ацидурией (рис. 5).

Пациент с детства страдал длительными головными болями, в возрасте 18 лет диагностирована симптоматическая эпилепсия со сложными моторными приступами. Характеристики приступов: адверсия головы влево, застывание, клонические судороги в левых конечностях; вторично-генерализованные судорожные приступы. Получает постоянную терапию леветирацетамом. По данным МРТ головного мозга аксиальное FLAIR-изображение отражает подкорковый паттерн поражения белого вещества. На корональном срезе T2-взвешенного изображения отмечается двусторонняя гиперинтенсивность в зубчатых ядрах. Проведено секвенирование гена *L2HGDH* (L-2-гидроксиглутаровая кислота). Во 2-м экзоне выявлена мутация NM_024884.2:c.164G>A(p.Gly55Asp) в гетерозиготном состоянии. Данная мутация описана в базе данных HGMD (CM042949). В 4-м экзоне обнаружена ранее не описанная делеция с.518_520delAAG в гетерозиготном состоянии. Анализ мочи на органические кислоты подтвердил диагноз: концентрация L-2-гидроксиглутаровой кислоты – 409,45 мМ/м (норма – 0–16 мМ/м).

На основании полученных данных пациенту был установлен диагноз: «L-2-гидроксиглутаровая ацидурия (ОМIM: 236792). Симптоматическая эпилепсия со сложными моторными приступами и вторично-генерализованными судорожными приступами».

В качестве примеров **паттерна вовлечения ствола мозга и паттерна вовлечения мозжечка** рассмотрим аутосомно-доминантную лейкодистрофию с началом во взрослом возрасте, обусловленную tandemной дупликацией гена ламина В.

Аутосомно-доминантная демиелинизирующая лейкодистрофия взрослых (ADLD) – медленно прогрессирующее заболевание, дебютирующее во взрослом возрасте и преимущественно поражающее белое вещество головного мозга.

Симптомы появляются между 4-м и 6-м десятилетиями жизни [3] и включают вегетативную дисфункцию (дисфункция кишечника/мочевого пузыря, импотенция, ортостатическая гипотензия и снижение потоотделения), за которой следуют мозжечковые (атаксия, дисметрия, нистагм и тремор действия) и пирамидные (спастичность и слабость в конечностях) симптомы. В некоторых случаях также наблюдаются легкие когнитивные, зрительные и слуховые нарушения. ADLD вызывается дупликацией гена ламина В1 (*LMNB1*), что приводит к повышенной экспрессии мРНК и белка LMNB1 [9].

На уровне ствола мозга типичные результаты МРТ включают гиперинтенсивность тригеминального мезэнцефалического тракта на T2-взвешенных изображениях и изображениях в режиме FLAIR, а также по-

ражение медиальной петли и пирамидного тракта [10]. В большинстве случаев в патологический процесс вовлекаются нижние и верхние ножки мозжечка и глубокого белого вещества мозжечка. Существует также избирательное поражение пирамидных путей по всей длине, включая спинной мозг. При проведении магнитно-резонансной спектроскопии в некоторых случаях удается выявить пики лактата.

Представляем результаты МРТ пациента с аутосомно-доминантной лейкодистрофией взрослых (рис. 6).

С 30-летнего возраста пациент отмечал периодическое онемение ног в положении сидя, с 32 лет после физических упражнений появились боли в спине, эректильная дисфункция, нарушение мочеиспускания. На протяжении 6–8 мес проводит самостоятельную катетеризацию. После черепно-мозговой травмы в том же возрасте появились смазанная речь, снижение внимания. С 39 лет его беспокоят головокружение и шаткость при ходьбе. По данным МРТ головного мозга выявлена картина двустороннего диффузного поражения полушарий большого мозга, средних ножек мозжечка, мозолистого тела и проводящих путей (задние спинноцеребеллярные и пирамидные тракты) без нарушения гематоэнцефалического барьера. По данным полногеномного секвенирования выявлена дупликация сегмента хромосомы 5 с примерными границами 126098611–126340100 п.о. (250 кБ), захватывающая в том числе ген *LMNB1*. На основании полученных данных пациенту был установлен диагноз: «Аутосомно-доминантная лейкодистрофия с началом во взрослом возрасте, обусловленная тандемной дупликацией гена ламина В».

Учитывая, что выявление МРТ-паттерна лейкодистрофии значительно ускоряет установление диагноза,

проведение нейровизуализации в диагностике диффузных заболеваний белого вещества играет первостепенную роль. Дальнейшее установление и подтверждение диагноза остаются за методами исследования генома.

Однако при выявлении МРТ-паттерна, характерного для лейкодистрофии, не стоит забывать, что перед тем как направить пациента на генетическое обследование, следует провести скрининг с целью установления возможных приобретенных причин диффузного поражения белого вещества головного мозга. Скрининг должен включать сбор анамнеза с целью выявления проводимых курсов химиолучевой терапии или приема наркотических средств в прошлом; анализы на инфекции, такие как ВИЧ, сифилис, гепатит В и С, туберкулез; исследование спинномозговой жидкости на наличие вируса JC [8]. Высокая настороженность должна сохраняться в отношении неоплазии. Также необходимо учитывать поддающиеся лечению воспалительные заболевания, такие как системная красная волчанка.

Лейкодистрофии являются неизлечимыми заболеваниями, терапия симптоматическая. Однако при раннем установлении диагноза некоторых форм лейкодистрофий эффективна трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Заместительная ферментная и генотерапия находятся на стадии разработки. Установление точного диагноза важно для генетического консультирования следующих поколений семьи. Описаны случаи, когда диагноз устанавливался внутриутробно, и сразу после рождения пациентам проводилась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, что имело хороший клинический эффект.

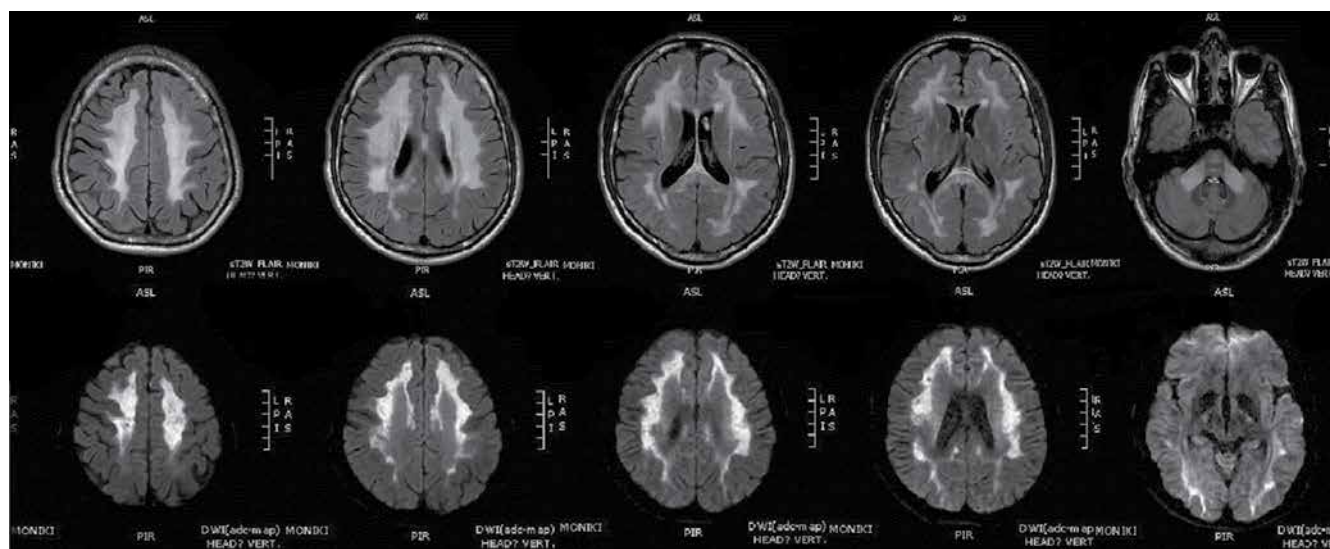


Рис. 6. Томограммы пациента с аутосомно-доминантной лейкодистрофией взрослых
Fig. 6. Tomograms of patient with autosomal dominant adult leukodystrophy

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dong B., Lv W., Xu L. et al. Identification of two novel mutations of *ABCD1* gene in pedigrees with x-linked adrenoleukodystrophy and review of the literature. *Int J Endocrinol* 2022;2022:5479781. DOI: 10.1155/2022/5479781
- Engelen M., Schackmann M.J., Ofman R. et al. Bezafibrate lowers very long-chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy fibroblasts by inhibiting fatty acid elongation. *J Inher Metabol Dis* 2012a;35:1137–45. DOI: 10.1007/s10545-012-9471-4
- Finnsson J., Sundblom J., Dahl N. et al. LMNB1-related autosomal-dominant leukodystrophy: clinical and radiological course. *Ann Neurol* 2015;78:412–25.
- Gaillard F., Sharma R. Alexander disease. Reference article, *Radiopaedia.org*. DOI: 10.53347/rID-5267
- Huffnagel I.C., Laheji F.K., Aziz-Bose R. et al. The natural history of adrenal insufficiency in X-linked adrenoleukodystrophy: An international collaboration. *J Clin Endocrinol Metab* 2019b;104:118–26. DOI: 10.1210/je.2018-01307
- Kwong Y., Smith H. L-2-hydroxyglutaric aciduria. Reference article, *Radiopaedia.org*. DOI: 10.53347/rID-20917
- Lin T.K., Chang Y.Y., Lin H.Y. et al. Mitochondrial dysfunctions in leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation (LBSL). *PLoS One* 2019;14(10):e0224173. DOI: 10.1371/journal.pone.0224173
- Lynch D.S., Wade C., Paiva A.R.B. et al. Practical approach to the diagnosis of adult-onset leukodystrophies: an updated guide in the genomic era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90(5):543–54. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319481
- Mezaki N., Miura T., Ogaki K. et al. Duplication and deletion upstream of LMNB1 in autosomal dominant adult-onset leukodystrophy. *Neurol Genet* 2018;4(6):e292. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000292
- Resende L.L., de Paiva A.R.B., Kok F. et al. Adult leukodystrophies: a step-by-step diagnostic approach. *Radiographics* 2019;39(1):153–68.
- Sharma R., Baba Y. Leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation. Reference article, *Radiopaedia.org*. DOI: 10.53347/rID-57997
- Van Geel B.M., Bezman L., Loes D.J. et al. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001;49:186–94. DOI: 10.1002/1531-8249(20010201)49:2<186:AID-ANA38>3.0.CO;2-R
- Weerakkody Y., Lall N. X-linked adrenoleukodystrophy. Reference article, *Radiopaedia.org*. DOI: 10.53347/rID-10259
- Yasuda R., Nakano M., Yoshida T. et al. Towards genomic database of Alexander disease to identify variations modifying disease phenotype. *Sci Rep* 2019;9(1):14763. DOI: 10.1038/s41598-019-51390-8

ORCID авторов / ORCID of authors

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

А.А. Ершова / A.A. Ershova: <https://orcid.org/0000-0002-6846-7876>

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: 10.07.2022. **Принята к публикации:** 15.01.2023.
Article submitted: 10.07.2022. **Accepted for publication:** 15.01.2023.

Анти-GAD-энцефалит у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Н.В. Бронина¹, И.О. Щедеркина^{1, 2}, Б.М. Курманов¹, Е.А. Бурцев¹, М.В. Натрусова³, Г.О. Бронин¹

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

²ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 115419 Москва, ул. Донская, 43;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Витальевна Бронина Nata-dim@mail.ru

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (glutamic acid decarboxylase, GAD) – внутриклеточный фермент, экспрессирующийся в нейронах головного мозга и секретирующих инсулин β-клетках поджелудочной железы. Анти-GAD-антитела ассоциированы с сахарным диабетом 1-го типа, лимбическим энцефалитом, мозжечковой атаксией, височной аутоиммунной эпилепсией и синдромом ригидного человека. В статье представлено редкое клиническое наблюдение иммунного энцефалита, ассоциированного с анти-GAD-антителами, развившегося у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Мальчику в возрасте 3 лет с диагнозом бета-талассемии была проведена алло-ТГСК от 9/10 совместимого неродственного донора. Течение раннего посттрансплантационного периода осложнилось синдромом активации макрофагов. На 65-е сутки у ребенка развился судорожный приступ с фокальным началом. При обследовании по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга отмечен цитотоксический отек в области левого гиппокампа без признаков накопления контрастного вещества. При анализе ЦСЖ плеоцитоза и повышения уровня белка обнаружено не было, инфекционных агентов и антител к рецепторам и синаптическим белкам нейронов не выявлено. В крови выявлен положительный титр к анти-GAD-антителам – 315,82 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл). Ребенку проводилась терапия циклофосфамидом 750 мг/м² и ритуксимабом 375 мг/м², вводился тоцилизумаб 8 мг/кг. Контрольная магнитно-резонансная томография головного мозга проведена на 117-й день, явления цитотоксического отека в области левого гиппокампа регрессировали.

У пациентов, перенесших алло-ТГСК, проводится дифференциальный диагноз генеза поражения центральной нервной системы между инфекционным, иммунным и токсическим. Механизм иммунного поражения центральной нервной системы у таких пациентов до настоящего времени изучается и может быть различным: экспансия аутореактивных лимфоцитов ввиду сбоя Т-клеточной регуляции на фоне химио- или иммуносупрессивной терапии, синдром «пассажирских лимфоцитов», нарушение Т-клеточной регуляции ввиду течения инфекционных осложнений и острой реакции «трансплантат против хозяина».

В ряд диагностического поиска у пациентов с поражением центральной нервной системы после алло-ТГСК необходимо включать иммунное поражение нервной системы. Диагностика таких состояний является трудной задачей ввиду коморбидности и проводимой пациентам многокомпонентной сопроводительной терапии, включая иммуносупрессивную.

Ключевые слова: аутоиммунный энцефалит, острые симптоматические судороги, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Бронина Н.В., Щедеркина И.О., Курманов Б.М. и др. Анти-GAD-энцефалит у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Русский журнал детской неврологии 2023;18(2):52–8. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-52-58>

Anti-GAD encephalitis in a child with beta-thalassemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

N.V. Bronina¹, I.O. Schederkina^{1, 2}, B.M. Kurmanov¹, E.A. Burtsev¹, M.V. Natrusova³, G.O. Bronin¹

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

²Z.P. Solovyov Scientific and Practical Psychoneurological Center, Moscow Healthcare Department; 43 Donskaya St., Moscow 115419, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Natalya Vitalyevna Bronina Nata-dim@mail.ru

Glutamic acid decarboxylase (GAD) is an intracellular enzyme expressed in brain neurons and insulin-secreting β -cells of the pancreas. Anti-GAD-antibodies are associated with type 1 diabetes mellitus, limbic encephalitis, cerebellar ataxia, temporal autoimmune epilepsy, and rigid man syndrome. We present a rare clinical case of anti-GAD-antibodies-associated immune encephalitis in a child with beta-thalassemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

A 3-year-old boy diagnosed with beta-thalassemia underwent allo-HSCT from a 9/10 compatible unrelated donor. The macrophage activation syndrome occurred during the early post-transplantation period. The seizure with a focal onset happened on day +65. The cytotoxic edema in the region of the left hippocampus without signs of accumulation of a contrast agent was revealed at the magnetic resonance imaging of the brain. Pleocytosis, increase in protein levels, infection and antibodies to receptors and synaptic proteins of neurons were not detected at the analysis of cerebrospinal fluid. A positive titer to anti-GAD-antibodies was detected in the blood – 315.82 IU/ml (the norm is up to 10 IU/ml). The child was treated with cyclophosphamide 750 mg/m², rituximab 375 mg/m², and tocilizumab 8 mg/kg. The cytotoxic edema in the left hippocampus regressed at the control magnetic resonance imaging on day +117.

Infectious, immune and toxic agents can cause the damage of central nervous system in patients after allo-HSCT. The mechanism of immune damage to the central nervous system in such patients is still being studied and may be different: expansion of autoreactive lymphocytes due to failure of T-cell regulation due to chemo- or immunosuppressive therapy, "passenger lymphocyte" syndrome, violation of T-cell regulation due to the course of infectious complications and acute graft versus host disease.

In a series of diagnostic searches in patients with central nervous system lesions after allo-HSCT, it is necessary to include immune damage to the nervous system. Diagnosis of such conditions is a difficult task due to comorbidity and multicomponent accompanying therapy, including immunosuppressive therapy, administered to patients.

Keywords: autoimmune encephalitis, acute symptomatic seizures, hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Bronina N.V., Shchederkina I.O., Kurmanov B.M. et al. Anti-GAD encephalitis in a child with beta-thalassemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2023;18(2):52–8. DOI: <https://orcid.org/10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-52-58>

Декарбоксилаза глутаминовой кислоты (glutamic acid decarboxylase, GAD) – внутриклеточный фермент, экспрессирующийся в нейронах головного мозга и секретирующих инсулин β -клетках поджелудочной железы [5]. В центральной нервной системе, преимущественно в гиппокампе, мозжечке, базальных ганглиях, ядрах ствола головного мозга и сером веществе спинного мозга, GAD участвует в процессе декабоксилирования возбуждающего нейромедиатора глутаминовой кислоты в тормозной – гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) [6]. Антитела против GAD (анти-GAD-АТ) препятствуют ГАМКергической синаптической передаче, что приводит к повышенной возбудимости нейронов [13, 14].

Согласно данным литературы, анти-GAD-АТ ассоциированы с сахарным диабетом 1-го типа, лимбическим энцефалитом, мозжечковой атаксией, височной аутоиммунной эпилепсией и синдромом ригидного человека [6]. Также описаны варианты паранеопластических синдромов при выявлении анти-GAD-АТ, когда поражение центральной нервной сис-

темы (ЦНС) чаще ассоциировано с лимфомой Ходжкина, новообразованиями репродуктивной системы и нейроэндокринными опухолями, а также мелкоклеточным раком легкого [3, 9]. Встречаются единичные публикации зарубежных авторов, посвященные энцефалиту, ассоциированному с анти-GAD-АТ, у пациентов со злокачественными новообразованиями, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [15]. В отечественной литературе таких сообщений нами не найдено.

Представляем клиническое наблюдение – первое описание случая иммунного энцефалита, ассоциированного с анти-GAD-АТ, у ребенка с бета-талассемией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Клинический случай

У мальчика М. во II полугодии жизни было диагностировано наследственное заболевание системы крови – бета-талассемия. Диагноз подтвержден генетически:

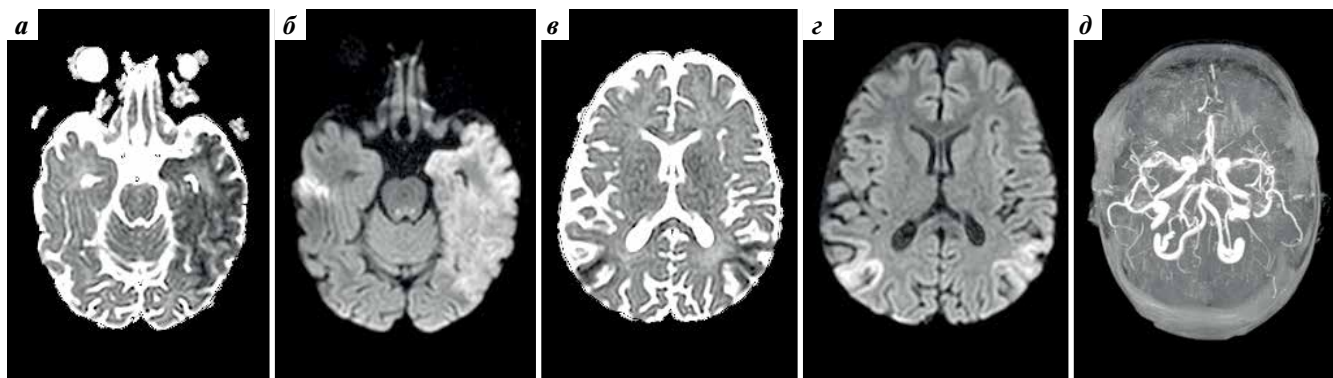


Рис. 1. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента М. на 65-й день после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (после дебюта судорожного приступа). DWI (б, г) and ACD (а, в) – аксиальная проекция, 3D TOF (д). Обширные зоны цитотоксического отека в левом полушарии, а также в теменной доле справа. Интракраниальные артерии без патологии
Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging of patient M. on the 65th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (at the time of convulsion seizure onset). DWI (б, г) and ACD (а, в) – axial projection, 3D TOF (д). Extensive areas of cytotoxic edema in the left hemisphere, as well as in the parietal lobe on the right. Intracranial arteries without pathology

анализ последовательности гена бета-глобина *HBB* методом прямого секвенирования показал наличие генетического варианта *CD8-AA* в гетерозиготном состоянии и *CD8/9(+G)* в гетерозиготном состоянии. Ребенку на протяжении 3 лет проводились гемотрансфузии и хелаторная терапия. Алло-ТГСК – единственный куративный метод лечения данного заболевания.

В рамках предтрансплантационной подготовки было проведено 3 курса иммуносупрессивной терапии (ИСТ) с введением флударабина. Перед началом алло-ТГСК неврологических осложнений бета-талассемии (снижения когнитивных функций, цереброваскулярных нарушений, полинейропатии и миопатии) зафиксировано не было. Режим кондиционирования включал анти timoцитраный иммуноглобулин 10 мг/кг, тресульфат 42 мг/м², флударабин 150 мг/м² и тиотепау 5 мг/кг. В день 0 ребенку выполнена алло-ТГСК от 9/10 совместимого неродственного донора. В раннем посттрансплантационном периоде с иммуносупрессивной целью мальчик получал циклоспорин, также проводилась стандартная сопроводительная (антибактериальная, противогрибковая и противовирусная) терапия. Приживление трансплантата зафиксировано на 18-й день.

С 40-х суток у ребенка отмечался синдром активации макрофагов, проявлявшийся в виде стойкой фебрильной лихорадки (до 39 °С), повышения уровня ферритина в крови до 15 000 мкг/л, снижения уровней лейкоцитов (до 1500/мкл) и тромбоцитов (до 100 000/мкл), а также фибриногена (минимально до 0,67 г/л), повышения уровня трансаминаз (в 5 раз выше нормы). Проводилась антицитокиновая терапия (тоцилизумаб 8 мг/кг), курс метилпреднизолона 2 мг/кг в течение 3 дней.

На 65-й день у пациента впервые в жизни развился судорожный приступ с фокальным началом, со статусным течением. При этом было зафиксировано повышение артериального давления до 126/96 мм рт. ст. (>95 перцентиль).

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены зоны цитотоксического отека в больших полушариях, больше в левом, без патологического МР-сигнала от интракраниальных артерий (рис. 1).

В коагулограмме сохранялись гипофибриногенемия (до 0,85 г/л) и укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (до 19 с).

С учетом острых симптоматических судорог и повышения артериального давления у ребенка на фоне ИСТ циклоспорином и кортикостероидами (метилпреднизолон), изменений по данным МРТ головного мозга заподозрено течение тромботической микроангиопатии – частый побочный эффект ингибиторов кальциневрина (циклоспорин). Циклоспорин отменен, начата ИСТ руксолитинибом 5 мг/кг, противосудорожными препаратами – вальпроевой кислотой внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. С патогенетической целью ребенку проводились трансфузии гепаринизированной плазмы на протяжении 5 дней. Ввиду тромбоцитопении (снижение до 30 000/мкл) вальпроевая кислота через 5 дней приема была заменена на леветирацетам в дозе 30 мг/кг/сут.

В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) изменений уровня белка и плеоцитоза не наблюдалось. Не было верифицировано и инфекционных агентов в ЦСЖ: посев и анализ на вирусы герпес-группы, цитомегаловирус, энтеровирус и JC-вирус (методом полимеразной цепной реакции в реальном времени) были отрицательными.

При проведении контрольной МРТ головного мозга через 8 дней после дебюта судорожного приступа был выявлен участок цитотоксического отека в области левого гиппокампа. Изменения, выявленные ранее, полностью регрессировали (рис. 2)

С учетом локализации процесса при нейровизуализации, острых симптоматических судорог в дебюте, а также отсутствия изменений по данным клинического анализа ликвора и результатов микробиологического и

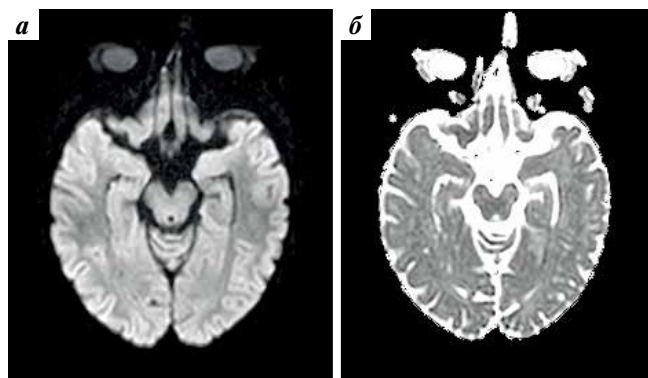


Рис. 4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента М. на 117-й день после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Аксиальная проекция DWI (а), АСД (б). Цитотоксический отек в области левого гиппокампа регрессировал на фоне терапии

Fig. 4. Brain magnetic resonance imaging of patient M. on the 117th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Axial projection DWI (a), ADC (b). Cytotoxic edema in the left hippocampus regressed during therapy

токсического отека в области левого гиппокампа регрессировали (рис. 4).

С 125-го дня присоединилось течение хронической РТПХ полости рта II степени, назначена местная терапия.

При контрольном анализе крови на 144-е сутки у ребенка сохранялся повышенный титр к анти-GAD-AT — 55,09 МЕ/мл. Проведено повторное введение ритуксимаба в дозе 375 мг/м².

В динамике состояние мальчика оставалось стабильным, хроническая РТПХ контролировалась топическими глюкокортикоидами, продолжалась противосудорожная терапия (леветирацетам).

Анализ уровня анти-GAD-AT в крови на 171-й день показал нормальный уровень — <5 МЕ/мл (рис. 5). На 183-й день ребенок в стабильном состоянии без признаков активной РТПХ был выписан под наблюдение гематолога и невролога по месту жительства.

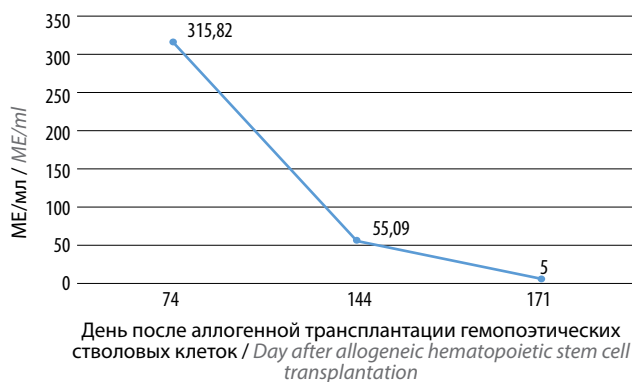


Рис. 5. Динамика уровня анти-GAD-антител в сыворотке крови в процессе лечения пациента с анти-GAD-энцефалитом

Fig. 5. Dynamics anti-GAD-antibodies serum level during the treatment of a patient with anti-GAD encephalitis

Верификация генеза поражения ЦНС у детей после алло-ТГСК — сложная задача. В большинстве случаев необходимо проведение дифференциального диагноза между инфекционным, иммунным и токсическим поражением. Наиболее частым иммунным осложнением в первые 100 дней после алло-ТГСК является острая РТПХ, которая связана с приживлением и гиперактивацией донорских Т-лимфоцитов и протекает в виде типичного поражения кожи, желудочно-кишечного тракта или печени [4]. Особенности ее патогенеза, клинической картины, течения, прогностических факторов в настоящее время представляются хорошо изученными. В то же время у пациентов могут встречаться и другие иммунные нарушения: аутоиммунный гемолиз, тромбоцитопения, витилиго, антифосфолипидный синдром, миастения, аутоиммунный тиреоидит и иммунный энцефалит, генез и прогностическое течение которых в настоящее время изучены недостаточно. В последние годы их происхождение объясняют экспансией аутореактивных лимфоцитов из-за сбоя Т-клеточной регуляции, обусловленной проведенным кондиционированием и профилактикой РТПХ, синдромом «пассажирских лимфоцитов» — трансиммунной передачей аутоиммунных антител и производящих их лимфоцитов от доноров костного мозга и крови (при регулярных трансфузиях) или сбоем Т-клеточной регуляции в связи с течением инфекционных осложнений и острой РТПХ [12].

К донорству костного мозга допускаются только полностью здоровые люди. Однако при целом ряде аутоиммунных заболеваний отмечено появление аутоиммунных антител задолго до развития клинической картины заболевания. Таким образом, анти-GAD-AT могут появляться у здоровых людей за несколько лет до развития клинических проявлений аутоиммунного сахарного диабета 1-го типа [2].

Продолжается изучение влияния вида трансплантации на развитие и частоту иммунных осложнений. В литературе отмечено достоверно более частое развитие аутоиммунных осложнений после неродственной алло-ТГСК [12].

Вопросы иммунного поражения ЦНС в раннем посттрансплантационном периоде изучены недостаточно.

Диагноз «классического» аутоиммунного энцефалита устанавливается при выполнении 3 условий:

- 1) подострое начало (развитие неврологических симптомов в течение менее чем 3 мес, с нарушением ментального статуса, расстройств поведения и памяти);
- 2) наличие 1 из следующих факторов: появление новых, типичных для энцефалита очагов по данным МРТ, впервые возникшие судороги или характерный очаговый неврологический дефицит, плеоцитоз в ЦСЖ (лейкоциты >5/мкл);
- 3) исключение других альтернативных причин возникшего состояния [7, 8].

В представленном клиническом наблюдении у ребенка с гемоглобинопатией в раннем посттрансплантационном периоде (до 100-х суток после алло-ТГСК) отмечались острые симптоматические судороги. На первом этапе были исключены причины токсического и инфекционного поражения ЦНС. Персистирующее течение синдрома активации макрофагов в сочетании с характером поражения головного мозга (цитотоксический отек в гиппокампальной области) позволило предположить иммунный генез неврологических осложнений. В течение нескольких недель родственники и медработники ретроспективно отмечали нарушения поведения мальчика. Ребенок дерзил старшим, капризничал, однако эти симптомы оказались незамеченными вследствие малого возраста ребенка и сниженной критики к изменениям в его поведении со стороны родителей и медицинского персонала в связи с тяжелым соматическим заболеванием. В связи с лечением тяжелого соматического заболевания объективная оценка психического статуса может быть затруднена, в том числе по данным литературы [1].

При вероятном иммунном поражении ЦНС не всегда удается выявить антитела, участвующие в патологическом процессе. Диагностика затрудняется лимфопенией после алло-ТГСК, ограниченной доступностью иммунологических анализов, сложностями подготовки биоматериала и его маршрутизации в лабораторию, выполняющую исследования. Кроме того, нельзя отрицать тот факт, что у врачей отсутствует настороженность в отношении данного типа поражений ЦНС и имеется убежденность, что у детей в посттрансплантационном периоде подобные исследования малоинформативны.

Для выявления анти-GAD-AT возможны следующие методики: иммуноферментный анализ, непрямая иммуногистохимия и иммуноблот, и радиоиммунный анализ. Иммуноферментный и радиоиммунный анализы являются более чувствительными методами, чем иммуногистохимия, однако возможны ложноположительные результаты. Важной считается клиническая интерпретация полученных результатов [5, 17].

Нашему пациенту определение уровня анти-GAD-AT в крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Нарушений функции поджелудочной железы на момент развития неврологических симптомов у ребенка не отмечалось. Наблюдаемый нами случай с учетом приведенных выше данных полностью соответствовал критериям аутоиммунного энцефалита, ассоциированного с анти-GAD-AT.

У пациентов с фенотипически различными неврологическими синдромами уровень анти-GAD-AT в крови может не различаться, что, вероятно, объяс-

няется специфичностью антител к изоформам фермента [10]. Также в настоящее время не выявлено корреляции между титрами анти-GAD-AT в сыворотке крови и/или ЦСЖ с тяжестью или длительностью неврологического заболевания [16]. В нашем наблюдении относительно невысокий уровень анти-GAD-AT может объясняться лимфопенией и проводимой ИСТ.

Терапия аутоиммунных энцефалитов в 1-й линии включает трансфузию внутривенных иммуноглобулинов в дозе 2 г/кг/курс, пульс-терапию метилпреднизолоном и плазмаферез, при неэффективности – введение ритуксимаба и циклофосфамида. В качестве поддерживающей терапии рассматриваются азатиоприн и микофеноловая кислота [11, 18, 19].

Пациент получал метилпреднизолон 2 мг/кг в рамках терапии иммунных осложнений посттрансплантационного периода. Терапия внутривенными иммуноглобулинами в дозе 2 г/кг/курс была проведена на диагностическом этапе генеза энцефалита, после выявления изменений по данным МРТ головного мозга и до получения результатов анализов на анти-GAD-AT. После выявления у мальчика анти-GAD-AT было принято решение о лечении иммунного энцефалита циклофосфамидом и ритуксимабом.

С учетом ведущего диагноза, проведенной процедуры алло-ТГСК у таких пациентов может быть целесообразен более агрессивный подход в лечении иммунных осложнений, в том числе со стороны ЦНС. Важным для профилактики вторичных инфекций и отторжения трансплантата в значительной части случаев является минимизирование глюкокортикостероидной терапии. Таким образом, оптимальным при установлении иммунного генеза поражения ЦНС может быть применение циклофосфамида (что обеспечивает элиминацию Т-лимфоцитов) и ритуксимаба (препарата анти-CD20-моноклональных антител, селективных к В-лимфоцитам).

Верификация генеза поражения ЦНС у пациентов, перенесших алло-ТГСК, является сложной задачей. В ряд диагностического поиска необходимо включать инфекционное, токсическое и иммунное поражение нервной системы. Классический подход к лечению аутоиммунных энцефалитов неприменим у пациентов, перенесших алло-ТГСК. Имуноопосредованное поражение ЦНС у таких пациентов развивается, как правило, на фоне проводимой ИСТ. Каждый случай является нестандартным, а терапия подбирается индивидуально, исходя из соматического статуса и коморбидности. У таких пациентов мы считаем целесообразным рассмотреть включение иммуносупрессивных препаратов (циклофосфамид, ритуксимаб) в 1-ю линию терапии для улучшения исходов неврологических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдовская М.В., Бойко А.Н., Беляева И.А. и др. Аутоиммунные энцефалиты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(4):95–101. DOI: 10.17116/jnevro20151154195-10
Davydovskaya M.V., Boyko A.N., Belyaeva I.A. et al. Autoimmune encephalitis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(4):95–101. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151154195-101
2. Шаповальянц О.С., Никонова Т.В. Диагностическая и прогностическая значимость аутоантител при сахарном диабете. Новый маркер аутоиммунного процесса – антитела к ZnT8. Сахарный диабет 2011;14(2):18–22. DOI: 10.14341/2072-0351-5629
Sharovalyants O.S., Nikonova T.V. Diagnostic and prognostic value of autoantibodies for diabetes mellitus. A novel T1D autoimmunity target – zinc transporter 8 (ZnT8). Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus 2011;14(2):18–22. (In Russ.). DOI: 10.14341/2072-0351-5629
3. Armstrong C., Sun L.R. Neurological complications of pediatric cancer. Cancer Metastasis Rev 2020;39(1):3–23. DOI: 10.1007/s10555-020-09847-0
4. Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th edn. Cham (CH): Springer, 2019. DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5
5. Dade M., Berzero G., Izquierdo C. et al. Neurological syndromes associated with Anti-GAD antibodies. Int J Mol Sci 2020;21(10):3701. DOI: 10.3390/ijms21103701
6. Gagnon M.M., Savard M. Limbic encephalitis associated with GAD65 antibodies: brief review of the relevant literature. Can J Neurol Sci 2016;43(4):486–93. DOI: 10.1017/cjn.2016.13
7. Garg D., Mohammad S.S., Sharma S. Autoimmune encephalitis in children: an update. Indian Pediatr 2020;57(7):662–70.
8. Graus F., Titulaer M.J., Balu R. et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol 2016;15(4):391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9
9. Graus F., Vogrig A., Muñoz-Castrillo S. et al. Updated diagnostic criteria for paraneoplastic neurologic syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8(4):e1014. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001014
10. Gresa-Arribas N., Ariño H., Martínez-Hernández E. et al. Antibodies to inhibitory synaptic proteins in neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase autoimmunity. PLoS One 2015;10(3):e0121364. DOI: 10.1371/journal.pone.0121364
11. Gultekin S.H., Rosenfeld M.R., Voltz R. et al. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumor association in 50 patients. Brain 2000;123 (Pt 7):1481–94. DOI: 10.1093/brain/123.7.1481
12. Li Z., Rubinstein S.M., Thota R. et al. Immune-mediated complications after hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(8):1368–75. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.04.005
13. Mitoma H., Ishida K., Shizuka-Ikeda M. et al. Dual impairment of GABAA- and GABAB-receptor-mediated synaptic responses by autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. J Neurol Sci 2003;208(1–2):51–6. DOI: 10.1016/s0022-510x(02)00423-9
14. Mitoma H., Song S.Y., Ishida K. et al. Presynaptic impairment of cerebellar inhibitory synapses by an autoantibody to glutamate decarboxylase. J Neurol Sci 2000;175(1):40–4. DOI: 10.1016/s0022-510x(00)00272-0
15. Nagai K., Maekawa T., Terashima H. et al. Severe anti-GAD antibody-associated encephalitis after stem cell transplantation. Brain Dev 2019;41(3):301–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.10.006
16. Rakocevic G., Raju R., Dalakas M.C. Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in the serum and cerebrospinal fluid of patients with stiff-person syndrome: correlation with clinical severity. Arch Neurol 2004;61(6):902–4. DOI: 10.1001/archneur.61.6.902
17. Ricken G., Schwaiger C., De Simoni D. et al. Detection methods for autoantibodies in suspected autoimmune encephalitis. Front Neurol 2018;9:841. DOI: 10.3389/fneur.2018.00841
18. Shin Y.W., Lee S.T., Park K.I. et al. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. Ther Adv Neurol Disord 2017;11:1756285617722347. DOI: 10.1177/1756285617722347
19. Sillevius Smitt P., Grefkens J., de Leeuw B. et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. J Neurol 2002;249(6):745–53. DOI: 10.1007/s00415-002-0706-4

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Бронина / N.V. Bronina: <https://orcid.org/0000-0003-2414-225X>
 И.О. Щедеркина / I.O. Schederkina: <https://orcid.org/0000-0002-2302-1205>
 Б.М. Курманов / B.M. Kurmanov: <https://orcid.org/0009-0003-5256-1715>
 Е.А. Бурцев / E.A. Burtsev: <https://orcid.org/0000-0002-3623-6547>
 М.В. Натрусова / E.A. Burtsev: <https://orcid.org/0000-0003-4244-7110>
 Г.О. Бронин / G.O. Bronin: <https://orcid.org/0000-0002-0694-3996>

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

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

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

Статья поступила: 28.05.2023. **Принята к публикации:** 15.08.2023.
Article submitted: 28.05.2023. **Accepted for publication:** 15.08.2023.