

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Эффективность стимуляции
блуждающего нерва при эпилепсии*

*Доброкачественные судороги
младенчества, ассоциированные
с легким гастроэнтеритом*

*Изменения сердечного ритма
при эпилептических приступах
как фактор развития синдрома
внезапной смерти при эпилепсии*

*Синдром дефицита
транспортера глюкозы I типа*

*Сложности диагностики
эпилепсии, обусловленной
дефицитом кофактора молибдена*



ТОМ 14

№

2

2 0 1 9

<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



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ 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)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 14
№ 2
2 0 1 9

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.А. Прокофьева

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

Руководитель проекта
И.В. Гапонова, +7 (925) 159-90-76,
+7 (977) 702-06-80,
i.gaponova@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.
2019. Том 14. № 2. 1–60.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов Алихан Амруллахович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «Российская детская клиника» 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 ФГБОУ 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)

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

Клюгер 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

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)

FOUNDED IN 2006

VOL. 14
N^o 2
2019

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. Pylayeva
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.A. Prokofieva

Subscription & Distribution Service:
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
I.V. Gaponova, +7 (925) 159-90-76,
+7 (977) 702-06-80,
i.gaponova@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.
2019. Volume 14. № 2. 1–60.

© PH “ABV-Press”, 2019

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC

2000 copies

www.rjcn.ru

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)

Kravtsov Yury I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Kalinina Larisa V., 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)

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

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

Fedin Anatoliy I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the 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)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- О.А. Пылаева, В.А. Чадаев, М.Ю. Бобылова, К.Ю. Мухин*
Эффективность стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии (обзор литературы и описание клинического случая) 7
- А.В. Монахова, А.Ю. Якшина, Е.Д. Белоусова*
Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы) 18

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Е.А. Кулиш, А.С. Котов, Е.В. Мухина, Ю.Ю. Коталевская, Д.В. Светличная, М.В. Пантелеева*
Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа: клинический случай. 23
- А.Г. Малов, Ю.В. Каракулова, М. Северино, Ю.И. Кравцов*
Сложности диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом кофактора молибдена: клинический случай 29
- А.С. Ольшанская, А.В. Дюжакова, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко*
Редкий клинический случай синдрома Коэна и ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (тип 52) у 2-летней девочки 35
- Н.Г. Люкишина*
Синдром Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна: клинический случай 42
- С.Л. Моисеева, Т. Хартлиб, П. Винклер, М. Кудернатч, М. Штаудт*
Развитие экспрессивной речи после хирургической резекции лобной доли с включением зоны Брока у ребенка 2 лет: клинический случай 49
- В.Ю. Ноговицын, М.Ю. Бобылова*
Доброкачественные судороги младенчества, ассоциированные с легким гастроэнтеритом: клинико-электроэнцефалографические характеристики 53

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 60

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- O.A. Pylaeva, V.A. Chadaev, M. Yu. Bobylova, K. Yu. Mukhin*
Efficiency of vagus nerve stimulation in epilepsy (literature review and case report) 7
- A.V. Monakhova, A. Yu. Yakshina, E.D. Belousova*
Heart rate variability during epileptic seizures as a factor in the development of sudden unexpected death in epilepsy (literature review) 18

CASE REPORTS

- E.A. Kulish, A.S. Kotov, E.V. Mukhina, Y.Y. Kotalevskaya, D.V. Svetlichnaya, M.V. Panteleeva*
Glucose transporter deficiency syndrome type 1: a case report 23
- A.G. Malov, Yu.V. Karakulova, M. Severino, Yu.I. Kravtsov*
Difficulties of diagnostics of epilepsy due to molybdenum cofactor deficiency: a case report. 29
- A.S. Olshanskaya, A.V. Dyuzhakova, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko*
A rare case of Cohen syndrome and early infantile epileptic encephalopathy (type 52) in two-year-old girl 35
- N.G. Lyukshina*
Pitt–Hopkins syndrome with electrical status epilepticus in slow-wave sleep: a case report. 42
- S.L. Moiseeva, T. Hartlieb, P. Winkler, M. Kudernatsch, M. Staudt*
The development of the expressive speech after surgery in Broca’s area in two-year-old child: a case report. 49
- V. Yu. Nogovitsyn, M. Yu. Bobylova*
Benign infantile seizures associated with mild gastroenteritis: clinical and electroencephalographic characteristics 53

- INFORMATION FOR AUTHORS** 60

Эффективность стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии (обзор литературы и описание клинического случая)

О.А. Пылаева^{1,2}, В.А. Чадаев², М.Ю. Бобылова^{1,2}, К.Ю. Мухин^{1,2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные к терапии эпилепсии составляют примерно 30 % всех форм этого заболевания. Даже с учетом широких возможностей применения современных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения остается значительная часть пациентов с устойчивой к лечению эпилепсией, у которых антиэпилептические препараты неэффективны и оперативное лечение невозможно. В этой группе пациентов сохраняет свою актуальность фармакотерапия с поиском новых эффективных антиэпилептических препаратов, а также поиск альтернативных методов, одним из которых является стимуляция блуждающего нерва.

Авторы представляют обзор литературы, посвященный показаниям к применению, эффективности и переносимости метода стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии, и описание наблюдаемого случая эффективности применения данного метода у пациента с резистентной формой эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия, фокальная эпилепсия, фокальные эпилептические приступы, стимуляция блуждающего нерва, эффективность, переносимость

Для цитирования: Пылаева О.А., Чадаев В.А., Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Эффективность стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии (обзор литературы и описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):7–17.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-7-17

EFFICIENCY OF VAGUS NERVE STIMULATION IN EPILEPSY (LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT)

O.A. Pylaeva^{1,2}, V.A. Chadaev², M. Yu. Bobylova^{1,2}, K. Yu. Mukhin^{1,2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

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

Despite significant advances in epileptology, approximately one-third of patients suffer from drug-resistant epilepsy. Numerous approaches are currently available to treat epilepsy; however, there are still many patients with treatment-resistant epilepsy, in whom antiepileptic drugs are ineffective and surgical treatment is impossible. Thus, searching for new effective antiepileptic drugs and alternative treatments (such as vagus nerve stimulation) for these patients remains highly relevant.

This literature review covers the indications for and the efficacy and tolerability of vagus nerve stimulation in patients with epilepsy. We also report a case of successful treatment of a patient with drug-resistant epilepsy using this method.

Key words: epilepsy, pharmacoresistant epilepsy, focal epilepsy, focal epileptic seizures, vagus nerve stimulation, effectiveness, tolerance

For citation: Pylaeva O.A., Chadaev V.A., Bobylova M. Yu., Mukhin K. Yu. Efficiency of vagus nerve stimulation in epilepsy (literature review and case report). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):7–17.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. По данным R.S. Fisher и соавт. (2005), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. Частота резистентных к медикаментозной терапии случаев примерно одинакова у взрослых и детей; именно в этой группе (среди больных с резистентными формами

заболевания) отмечены высокие показатели осложнений эпилепсии и смертности, а также значительное снижение качества жизни пациентов [23]. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [41, 42], а также поиск альтернативных методов, одним из которых является стимуляция блуждающего нерва (СБН) [1], одобренная как альтернативный, дополнительный метод лечения резистентных форм эпилепсии Управлением по санитарному

надзору над качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в 1997 г. [22].

Стимуляция блуждающего нерва впервые исследована в 1938 г. [9]. Первая имплантация устройства СБН человеку с целью лечения фармакорезистентной эпилепсии была проведена в 1988 г. [59, 64].

Метод был рекомендован для применения у пациентов, у которых хирургическое лечение эпилепсии (резекционные операции) невозможно или оказалось неэффективным. Таким образом, этот метод показан прежде всего пациентам с фармакорезистентной эпилепсией, которые не являются кандидатами для резекции эпилептогенного очага, или тем пациентам, у которых сохраняются приступы после хирургического лечения эпилепсии; в этих случаях СБН в сочетании с антиэпилептической терапией является эффективным альтернативным методом контроля эпилептических приступов и улучшения качества жизни [3, 39].

Метод СБН был одобрен в 1997 г. для применения у пациентов не моложе 12 лет [12, 20, 25, 28], однако применяющиеся в настоящее время системы СБН (Cyberonics, Inc., США) были одобрены FDA в 2017 г. для применения у пациентов старше 4 лет с фокальными приступами, резистентными к медикаментозной терапии (FDA, 2017) [22]. В настоящее время возрастные ограничения для применения СБН сняты в Европе и РФ, и метод может применяться у пациентов любого возраста с фокальными приступами (с вторичной генерализацией или без нее) или генерализованными приступами [33].

В то время как у взрослых пациентов метод применяется прежде всего при фокальной эпилепсии, у детей он наиболее часто используется при симптоматической генерализованной эпилепсии [24, 46, 47, 54, 57, 64].

Механизм действия СБН в настоящее время недостаточно изучен. Патофизиологической основой эффекта периодической вагальной стимуляции является стимуляция вегетативных нервных путей. Существует несколько гипотез реализации противоэпилептического эффекта СБН: нейромедиаторная гипотеза (изменение уровня различных медиаторов в определенных отделах мозга на фоне СБН), изменение кровотока головного мозга и влияние на биоэлектрическую активность головного мозга. Результаты исследований на животных показали, что СБН приводит к повышению концентрации норадреналина в гиппокампе и на уровне коры (R. W. Roosevelt и соавт., 2006) [60]. При исследовании спинномозговой жидкости пациентов на фоне СБН было выявлено значительное повышение уровня гамма-аминомасляной кислоты; менее значимыми были снижение уровней аспартата, глутамата и повышение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты (E. Ven-Menachem и соавт., 1995) [11].

При проведении позитронно-эмиссионной томографии для оценки влияния СБН на мозговой кровоток у 10 пациентов (исследование проводилось в течение 20 ч после начала терапии и через 3 мес для оценки немедленных и отсроченных эффектов СБН) в качестве отсроченных эффектов было отмечено индуцированное СБН повышение кровотока билатерально в таламусе, гипоталамусе, нижних отделах полушарий мозжечка и правой постцентральной извилине. В качестве немедленных эффектов СБН были отмечены снижение кровотока билатерально в гиппокампе, миндалевидном теле и поясной извилине и повышение кровотока билатерально в области островка. Значимых изменений кровотока в этих областях во время отсроченных исследований выявлено не было. Контроль над приступами улучшился на фоне уменьшения некоторых немедленных изменений кровотока, ассоциированных с СБН (преимущественно на уровне коры), и сохранения других индуцированных СБН изменений кровотока (преимущественно на подкорковом уровне). Авторы предполагают, что изменение синаптической активности в зонах, в которых сохраняются изменения кровотока, индуцированные СБН, может быть отражением противосудорожного эффекта СБН (T.R. Henry и соавт., 2004) [30]. Помимо хронической периодической стимуляции, может выполняться экстренная стимуляция «по запросу» — пациентом или сопровождающим лицом с помощью магнита, который входит в систему СБН.

Хирургически процедура имплантации заключается в наложении электрода на блуждающий нерв в области шеи между общей сонной артерией и внутренней яремной веной. Используется именно левый блуждающий нерв; это связано с анатомическими различиями в прохождении правого и левого блуждающих нервов на шее (правый блуждающий нерв проходит в глотку спереди от подключичной артерии, левый блуждающий нерв идет вниз между левой сонной артерией и левой подключичной артерией) и особенностями иннервации сердца (правый блуждающий нерв снабжает нервами синусно-предсердный узел, тогда как левый иннервирует предсердно-желудочковый узел) [21]. Стимуляция осуществляется с помощью электрода, который имплантируется в области левого блуждающего нерва на шее.

Блуждающий нерв содержит около 20 % эфферентных волокон, которые иннервируют мышцы гортани и осуществляют парасимпатическую иннервацию внутренних органов (сердца, легких и желудочно-кишечного тракта). Примерно 80 % волокон блуждающего нерва — афферентные висцеральные и соматические волокна. Афферентные волокна блуждающего нерва проецируются в различные отделы центральной нервной системы, большая часть из них может являться зоной эпилептогенеза [7].

Эффективность СБН

В целом, по данным литературы, примерно у 40–65 % пациентов зарегистрировано улучшение с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % [19, 27, 64].

Данные кокрановского обзора. М. Panebianco и соавт. (2015) представили данные кокрановского обзора, включавшего 5 исследований с участием 439 пациентов (в обзор были включены только рандомизированные двойные слепые контролируемые исследования, в которых проводилось сравнение различных видов СБН). Фаза базовой терапии варьировала в 5 исследованиях от 4 до 12 нед, а фаза двойной слепой терапии – от 12 до 20 нед. Сложность объективной оценки в двойной слепой фазе терапии в исследованиях СБН связана с нередко встречающимися побочными эффектами, вызванными СБН, такими как изменение голоса. В 4 исследованиях сравнивали стимуляцию импульсами высокой и низкой частоты (эти исследования были включены в метаанализ). Общее отношение рисков (95 % доверительный интервал (ДИ)) для уменьшения частоты приступов на 50 % или более во всех исследованиях составило 1,73 (от 1,13 до 2,64); показано, что эффективность стимуляции импульсами высокой частоты была в 1,5 раза выше, чем стимуляция импульсами низкой частоты. Анализ показателей отмены терапии показал, что СБН хорошо переносится, и отказ от дальнейшего применения этого метода встречается редко. Отсутствовали значимые различия по показателю отмены между группами пациентов, получавших стимуляцию импульсами высокой и низкой частоты, однако полученные результаты не позволяют исключить существование различий [56].

Данные метаанализов по оценке эффективности СБН. D.J. Englot и соавт. (2011) [20] опубликовали первый метаанализ, посвященный эффективности СБН при эпилепсии. Метаанализ включал 74 клинических исследования с участием 3321 пациента с резистентной эпилепсией: 3 слепых рандомизированных контролируемых исследования (класс I), 2 не слепых рандомизированных контролируемых исследования (класс II), 10 проспективных исследований (класс III) и многочисленные ретроспективные. После имплантации СБН частота приступов снижалась в среднем на 45 %; при этом частота приступов уменьшалась на 36 % в течение 3–12 мес после операции и на 51 % спустя более 1 года после начала лечения. На момент последнего катамнестического наблюдения частота приступов уменьшилась на 50 % или более примерно у 50 % пациентов. Значительное улучшение, по данным метаанализа, было достигнуто и у детей и пациентов с генерализованной эпилепсией. Такие этиологические факторы эпилепсии, как посттравматическая эпилепсия и туберозный склероз, оказались благоприятными прогностическими факторами.

Таким образом, анализ данных литературы показал, что СБН является эффективным и достаточно хорошо переносимым методом дополнительной терапии у пациентов с резистентной эпилепсией при отсутствии показаний к резекционным операциям. Однако авторы отмечают, что полная свобода от приступов при применении СБН достигается редко, и примерно в 1/4 случаев эффекта достигнуть не удастся [20].

H.J. Wang и соавт. (2019) изучали предикторы эффективности СБН у пациентов с резистентной эпилепсией по данным литературы на основании метаанализа 1281 статьи. Статистически значимые различия между пациентами с хорошим ответом на СБН и неэффективностью метода были получены по показателю продолжительности эпилепсии ($p = 0,038$). В данном исследовании статистически незначимыми оказались такие факторы, как возраст имплантации системы СБН ($p = 0,305$), возраст дебюта приступов ($p = 0,530$), тип приступов ($p = 0,11$), этиология ($p = 0,187$) и предшествующее хирургическое лечение эпилепсии в анамнезе ($p = 0,075$). Таким образом, исследование показало, что пациенты с меньшей продолжительностью резистентной эпилепсии являются более хорошими кандидатами для СБН, чем пациенты более младшего возраста (эффект метода зависит от меньшей продолжительности эпилепсии, а не от более младшего возраста) [71].

Большинство авторов указывают на нарастание эффекта, увеличение эффективности СБН со временем, при продолжении лечения [19]. Эффект от СБН может наступить не сразу, однако это не позволяет сделать вывод о неэффективности метода; со временем возможно постепенное улучшение на протяжении всего периода лечения. В течение первых 24 мес от начала СБН контроль над приступами улучшается и стабилизируется в течение последующих лет [17, 43, 65].

В одном из наиболее ранних открытых длительных исследований эффективности СБН (G.L. Morris и W.M. Mueller, 1999) из 454 пациентов с имплантацией системы СБН у 440 лечение этим методом продолжалось более 1 года. Уменьшение частоты приступов более чем на 50 % отмечено у 36,8 % пациентов после 1 года лечения, у 43,2 % – через 2 года, и у 42,7 % – через 3 года. Средний показатель редукции приступов по сравнению с исходной частотой составил 35 % через 1 год, 44,3 % через 2 года и 44,1 % через 3 года. Показатель удержания на терапии в этом исследовании составил 96,7 % через 1 год, 84,7 % через 2 года и 72,1 % через 3 года [50].

V.S. Wasade и соавт. (2015) оценивали эффективность длительной терапии с применением СБН (более 15 лет) в отношении эпилептических приступов и психосоциальных исходов у пациентов с резистентной эпилепсией. Авторы оценивали эффект в отношении приступов по модифицированной классификации

Engel: I класс – ремиссия или редкие простые фокальные приступы, II класс – уменьшение частоты приступов более чем на 90 %, III класс – уменьшение частоты приступов на 50–90 %; IV класс – уменьшение частоты приступов менее чем на 50 %; классы I–III (уменьшение частоты приступов более чем на 50 %) расценивались как благоприятный исход терапии. Из 152 участвующих в исследовании пациентов с фармакорезистентной эпилепсией полные данные по уменьшению частоты приступов были получены в 80 случаях. Из 80 пациентов 16 (20 %) были отнесены к классу Engel I, 14 (18 %) – к классу II, 24 (30 %) – к классу III, 26 (33 %) – к классу IV. Таким образом, исследование продемонстрировало уменьшение частоты приступов более чем на 50 % у 68 % пациентов и ремиссию приступов у 20 % пациентов. Большинство пациентов (80 %) отметило, что длительная терапия с применением СБН является приемлемой [72].

Проведенный в 2019 г. метаанализ 1281 источника современной литературы (Н. J. Wang и соавт., 2019) показал, что через 6 мес, 1, 2, 3, 4, 6 и 12 лет после установки системы СБН уменьшение частоты приступов более чем на 50 % было зарегистрировано у 33,99; 43,42; 46,50; 63,31; 52,71; 54,64; 70,37 и 82,90 % пациентов соответственно [71].

Результаты открытых и ретроспективных исследований. В исследовании авторов из Санкт-Петербурга (Л. В. Липатова и соавт., 2014) имплантация системы СБН проведена 9 пациентам с фармакорезистентной эпилепсией в возрасте от 14 до 38 лет; длительность катмнеза составила 8–12 мес. По результатам этого исследования в первые 2–3 мес после установки стимулятора в половине случаев наблюдалось сокращение частоты эпилептических приступов более чем на 50 %, у остальных пациентов такой же положительный эффект был достигнут через 8–12 мес посредством коррекции параметров СБН. У всех больных отмечено снижение частоты, продолжительности и тяжести приступов, укорочение постприступного периода. Побочные эффекты в виде дисфонии и першения в горле наблюдались у 12,5 % пациентов. Эти нежелательные явления регрессировали при изменении параметров магнитной стимуляции. Положительная динамика по данным электроэнцефалографии в виде уменьшения пароксизмальных эпилептиформных нарушений отмечена в 62,5 % наблюдений. Авторы сделали вывод о том, что СБН является безопасным и эффективным дополнительным методом лечения резистентной к медикаментозной терапии эпилепсии, позволяющим уменьшить частоту и тяжесть эпилептических приступов [4].

В исследование группы авторов из Красноярска (И. Г. Арешкина и соавт., 2019) было включено 13 пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией, в возрасте от 5 до 38 лет. В 1/4 случаев пациенты

отмечали снижение числа эпилептических приступов уже в 1-й месяц после первичной настройки системы СБН. Эффективность лечения повышалась при длительном использовании СБН. Несмотря на значительную продолжительность течения фармакорезистентной эпилепсии, выявлено снижение тяжести эпилептических приступов и уменьшение продолжительности постприступной дезориентации. Побочные эффекты СБН зарегистрированы у 38,5 % пациентов, для купирования побочных эффектов проводилась коррекция параметров работы стимулятора. Это позволило продолжить эффективную СБН и скорректировать развившиеся побочные эффекты. По заключению авторов, СБН снижает частоту эпилептических приступов более чем на 50 % у 20–50 % пациентов, имеет долгосрочную эффективность у пациентов любого возраста и хорошо переносится [2].

Несмотря на то что лишь у немногих пациентов достигается полная ремиссия после установки системы СБН, у значительного числа пациентов улучшается качество жизни. Это связано с целым рядом положительных эффектов СБН. Хотя основным параметром эффективности, применяемым в исследованиях, является уменьшение частоты приступов, кроме него необходимо учитывать ряд дополнительных положительных эффектов метода СБН, в том числе уменьшение тяжести и длительности приступов, постприступных нарушений, значительное сокращение частоты или прекращение дневных приступов падений с травматизацией, значительное сокращение частоты или прекращение эпизодов эпилептического статуса у пациентов со склонностью к статусному течению приступов и, соответственно, уменьшение продолжительности стационарного лечения [2, 64].

Предикторы эффективности СБН. По данным первого метаанализа эффективности СБН (D. J. Englot и соавт., 2011), включавшего 74 клинических исследования с участием 3321 пациента с резистентной эпилепсией, благоприятными прогностическими факторами в отношении этиологии эпилепсии были посттравматическая эпилепсия и туберозный склероз [20].

Возраст пациента на момент имплантации системы СБН может быть важным предиктором эффективности СБН: результаты исследований показали, что эффект тем выше, чем моложе пациент [15, 55]. Например, в исследовании A. V. Alexopoulos и соавт. (2006) были получены более высокие показатели редукции приступов у пациентов младше 12 лет (на момент имплантации системы СБН) по сравнению с началом лечения данным методом в старшем возрасте (>12 лет), при этом наилучшие результаты были получены у детей в возрасте от 1 до 6 лет [6]. Однако не во всех исследованиях были получены различия

по эффективности СБН в разных возрастных группах [19, 52, 69, 73].

Важным предиктором терапевтического ответа также может быть возраст дебюта приступов. Чем меньше возраст дебюта приступов, тем менее эффективным может быть метод СБН, вероятно, в связи с кумулятивным негативным эффектом, вызванным эпилептическим процессом [63]. Соответственно, имплантация системы СБН у детей может стать эффективным методом контроля приступов на ранней стадии заболевания. Кроме того, метод СБН может уменьшать тяжесть приступов у детей с резистентной эпилепсией при оценке по шкале NHS3 (Национальная госпитальная шкала тяжести приступов) (от 9,5 до 8,3; $p < 0,001$) [37, 45, 46].

Опубликованы данные исследований, показывающих больший эффект СБН при некоторых эпилептических синдромах у детей, ассоциированных с определенным возрастом дебюта (синдромы Драве и Леннокса–Гастро) [55, 64].

Эффективность СБН в лечении эпилептического статуса. По данным исследований, СБН приводит к существенному урежению или прекращению эпизодов эпилептического статуса у пациентов со склонностью к статусному течению приступов и, соответственно, к уменьшению времени пребывания этих больных в стационаре; несомненно, данные параметры играют очень важную роль и повышают качество жизни пациентов [64].

Также описан случай успешного купирования с помощью СБН впервые возникшего длительного резистентного эпилептического статуса [40].

Эффективность СБН при сочетании эпилепсии и депрессии. СБН также является одним из доказанных методов лечения депрессии. Так как при эпилепсии депрессия встречается с большей частотой, чем в общей популяции, предполагается, что СБН как метод лечения эпилепсии также может благоприятно влиять на настроение пациентов при сопутствующей депрессии.

P. Spindler и соавт. (2019) включили в исследование 59 пациентов с сочетанием эпилепсии и депрессии, которым была проведена имплантация системы СБН [66]. До операции и через год после нее выраженность симптомов депрессии оценивал психиатр при помощи шкал Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) и Beck-Depressions-Inventory (BDI). В целом у всех пациентов отмечено уменьшение выраженности симптомов депрессии: показатель MADRS через год после операции уменьшился с 29 до 18 баллов ($p < 0,001$), а показатель BDI — с 24 до 14 баллов ($p < 0,001$). Уменьшение частоты приступов на 50 % и более зарегистрировано у 2/3 пациентов через 2 года после операции. Исследование показало эффективность СБН в отношении как резистентной эпилепсии,

так и симптомов депрессии у пациентов с сочетанием эпилепсии и депрессии.

Эффективность СБН у детей. У взрослых и детей доля резистентных к медикаментозной терапии случаев эпилепсии примерно одинакова и составляет около 30 % (1/3 всех случаев). Это приводит к высоким показателям осложнений и смертности и к значительному снижению качества жизни [23]. Неконтролируемые приступы в детском возрасте могут оказывать негативное влияние на умственное развитие детей и вносят вклад в значительное повышение частоты поведенческих и психических нарушений (в том числе психотических расстройств, депрессии, тревожных расстройств, суицидального поведения) в более старшем возрасте, что снижает качество жизни как пациента, так и его близких [5, 13, 31, 34, 35, 72].

По данным многих клинических исследований, метод СБН у детей так же эффективен, как и у взрослых [6, 14, 19, 29, 36, 53, 55, 58, 61, 63, 64, 69, 73].

Большое ретроспективное исследование с участием 347 детей показало, что терапия СБН снижала частоту приступов и хорошо переносилась на протяжении 2 лет [55]. Особенно важно, что у 40–50 % детей было достигнуто уменьшение частоты основного типа приступов более чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем.

В нескольких исследованиях были получены сходные показатели эффективности СБН у детей с резистентной эпилепсией при терапии этим методом на протяжении 1–10 лет [10, 12, 16, 19, 38, 52, 53, 61, 63, 64, 69, 70, 75].

I. Orosz и соавт. (2014) оценивали эффективность СБН в качестве дополнительного метода терапии резистентной эпилепсии у 347 детей в возрасте от 6 мес до 17,9 года на момент имплантации стимулятора [55]. Результаты исследования показали, что уменьшение частоты приступов становится все более выраженным по мере продолжения лечения и увеличения его длительности на протяжении 2-летнего катамнестического периода наблюдения (частота приступов уменьшилась на 32,5; 37,6 и 43,8 % через 6, 12 и 24 мес соответственно). Несмотря на то что в это исследование была включена наибольшая группа детей в возрасте до 6 лет ($n = 46$), недостатком исследования было отсутствие оценки результатов по возрастным группам [19, 52, 69, 73].

Важно отметить, что, как уже было упомянуто выше, в то время как у взрослых метод СБН применяется прежде всего при фокальной эпилепсии, у детей он наиболее часто используется при симптоматической генерализованной эпилепсии [24, 46, 47, 54, 57, 64]; также, как отмечено выше, показан больший эффект СБН при некоторых эпилептических синдромах у детей, ассоциированных с определенным возрастом дебюта (синдромы Драве и Леннокса–Гастро) [55, 64].

А. Shahwan и соавт. (2009) включили в исследование 26 детей с имплантированной системой СБН с минимальным периодом катамнестического наблюдения 18 мес. У 54 % пациентов отмечено снижение частоты приступов не менее чем на 50 %. Наилучшие результаты были получены у детей с синдромом Леннокса—Гасто и тоническими приступами: у 78 % (7 из 9) пациентов отмечено снижение частоты приступов не менее чем на 50 % ($p < 0,01$). Эпизоды эпилептического статуса отсутствовали или значительно уменьшились по частоте после имплантации системы СБН у 4 пациентов со склонностью к статусному течению приступов. Тяжесть, продолжительность приступов и длительность постприступного периода уменьшились у всех респондеров. Важным благоприятным показателем эффективности лечения, непосредственно влияющим на качество жизни пациентов в этом исследовании, было прекращение дневных приступов падений. Таким образом, авторы отметили целый ряд важных показателей эффективности СБН у детей, участвующих в исследовании: снижение частоты, тяжести, продолжительности приступов, продолжительности постприступного периода, прекращение дневных приступов падений, прекращение или урежение эпизодов эпилептического статуса, сокращение времени госпитализации, связанной с эпилептическим статусом. Эти показатели в целом приводят к значительному улучшению качества жизни пациентов [64].

Влияние СБН на качество жизни

Несмотря на то что лишь у немногих пациентов в результате имплантации системы СБН достигается полная ремиссия, у значительного числа пациентов улучшается качество жизни.

Н. Екмексі и Н. Капан (2019) представили результаты терапии СБН у 7 пациентов [18]. Авторы оценивали не только эффект в отношении приступов, но и влияние СБН на результаты нейропсихологического исследования и качество жизни. Исследование проводилось до установки системы СБН и через 12 и 24 мес после начала лечения. Показатель качества жизни (Quality Of Life In Epilepsy) по опроснику QOLIE-31-P до лечения варьировал в пределах 14–59, средний балл составил 37,14. На фоне лечения методом СБН качество жизни пациентов существенно улучшилось, данный показатель варьировал в пределах 31–72, средний балл составил 52,86.

В целом, по данным различных исследований, СБН ассоциировалась со стабильным улучшением показателей по различным подшкалам оценки качества жизни (Quality Of Life, QOL) [29, 70, 74].

Переносимость СБН

В целом побочные эффекты СБН встречаются редко. Они включают осложнения хирургического

вмешательства (в том числе инфицирование, парез голосовых связок и др.) и побочные эффекты, связанные со СБН (охриплость, изменение голоса, кашель).

Побочные эффекты, связанные со СБН. Большинство случаев побочных эффектов СБН (80 %) вызвано обратимой реакцией на электрическую стимуляцию. Они включают изменение голоса, дисфагию и кашель и обычно со временем уменьшаются (через несколько часов стимуляции) [8, 35, 44, 48, 53, 54, 61]. Менее частые осложнения СБН включают дыхательную синусовую аритмию, которая может приводить к снижению поступления кислорода в ткани мозга, усиливая повреждение ткани мозга у пациентов с эпилепсией [32, 75]. При применении СБН в редких случаях может возникать апноэ сна, что особенно опасно для пациентов с обструктивными дыхательными нарушениями [35].

Важно, что уменьшения побочных эффектов, связанных со СБН, можно добиться изменением параметров стимуляции.

Осложнения, связанные с применяемым оборудованием, включают разрыв электрода (3 %) и нарушение функции генератора (4 %) (истощение батареи, случайное отключение питания, чрезмерно высокий или низкий импеданс и незапрограммированная электрическая стимуляция) [38]. Быстрый рост в подростковом возрасте может привести к повреждению электрода [35, 38, 51].

Осложнения, связанные с оперативным вмешательством при установке системы СБН, встречаются нечасто, основное из них — инфицирование раны. При поверхностном инфицировании эффективна антибиотикотерапия, в то время как при тяжелой инфекции может потребоваться удаление стимулятора [35, 51, 63, 67].

По данным кокрановского обзора (М. Panebianco и соавт., 2015), включившего 5 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований с участием 439 пациентов, отношение рисков для возникновения изменения голоса и охриплости составило 2,17 (99 % ДИ 1,49–3,17), для кашля — 1,09 (99 % ДИ 0,74–1,62), для диспноэ — 2,45 (99 % ДИ 1,07–5,60), для боли — 1,01 (99 % ДИ 0,60–1,68), для парестезии — 0,78 (99 % ДИ 0,39–1,53), для тошноты — 0,89 (99 % ДИ 0,42–1,90), для головной боли — 0,90 (99 % ДИ 0,48–1,69); доказательный уровень был оценен как средний или низкий в связи с неточными или неполными данными в одном из включенных исследований. Данные показатели существенно не различались во всех включенных в обзор исследованиях. Отношение рисков для отмены терапии (СБН) составило 2,56 (0,51–12,71), однако этот показатель не был признан достоверным в связи с неточностью результатов и недостаточным сбором данных по этому параметру во включенных исследованиях. Данные показатели существенно не различались во всех включенных в обзор

исследованиях. Анализ показателей отмены терапии показал, что СБН хорошо переносится, и отказ от дальнейшего применения этого метода встречается редко. Отсутствовали значимые различия по показателю отмены между группой с более высокой и низкой частотой стимуляции, тем не менее полученные результаты не позволяют исключить существование различий [56]. Побочные эффекты, ассоциированные с имплантацией стимулятора и со стимуляцией, включали охриплость, кашель, диспноэ, боль, парестезию, тошноту и головную боль; при этом охриплость и диспноэ чаще встречались в группе со стимуляцией импульсами более высокой частоты (однако эти различия не достигали статистически значимых значений) [56]. Метод СБН был признан эффективным и хорошо переносимым у всех 439 включенных в обзор пациентов. Результат анализа эффективности показал преимущество по эффективности СБН с высокой частотой импульсов.

В открытом длительном исследовании СБН (G.L. Morris и W.M. Mueller, 1999) с участием 454 пациентов авторы распределили наиболее частые побочные эффекты СБН в зависимости от продолжительности терапии. Наиболее частыми побочными эффектами через 1 год после имплантации были охриплость (28 % случаев) и парестезии (12 %), через 2 года – охриплость (19,8 %) и головная боль (4,5 %), через 3 года – одышка (3,2 %) [50].

Усовершенствование методики СБН в будущем, включая closed-loop системы (системы СБН по принципу обратной связи) и неинвазивные методы стимуляции, может уменьшить побочные эффекты и увеличить эффективность СБН [27].

Влияние СБН на когнитивные функции, настроение, поведение

Исследования подтверждают эффективность СБН и благоприятное влияние этого метода на когнитивные функции детей с резистентной эпилепсией [35, 55].

По сравнению с наиболее часто применяемыми АЭП (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, вальпроат) СБН не оказывает негативного влияния на когнитивные функции и социальное функционирование [5, 35]. В большинстве исследований показатели когнитивных функций в процессе терапии с помощью метода СБН оставались стабильными, в некоторых исследованиях отмечен средней выраженности положительный эффект на речь, память и психическое состояние детей, не зависящее от достижения контроля над приступами [12, 28, 36, 49, 62]. В отдельных исследованиях СБН отмечено улучшение настроения, внимания, речи и памяти при применении данного метода [35–38, 68].

Показатель удержания на терапии СБН – важный параметр, оценивающий соотношение эффективности

и переносимости – высок и остается высоким на протяжении длительного лечения. В открытом длительном исследовании СБН (G.L. Morris и W.M. Mueller, 1999) с участием 454 пациентов показатель удержания на терапии составил 96,7 % через 1 год, 84,7 % через 2 года и 72,1 % через 3 года после начала применения метода СБН [50].

Причины прекращения терапии методом СБН

M.J. Gigliotti и соавт. (2018) изучали причины ревизии и изъятия стимулятора и сделали вывод о том, что отказ от терапии после установки стимулятора встречается редко. Большую долю пациентов в этом исследовании составляли больные с фокальными эпилепсиями (95,1 %); другие заболевания, типы приступов и формы эпилепсии, при которых был установлен стимулятор, включали генерализованные приступы, атонические приступы, синдром Леннокса–Гасто, туберозный склероз. Высокий импеданс являлся основным показанием к ревизии стимулятора (5,6 %), в то время как неэффективность в отношении эпилептических приступов была основной причиной изъятия прибора (2,3 %). Инфекции, повреждение провода стимулятора, замена генератора в связи с истощением батареи встречались в 1,9 % случаев и требовали ревизии или изъятия прибора. Другие крайне редкие причины изъятия стимулятора включали экстрюзию (0,5 %), послеоперационную гематому (0,5 %) и отторжение имплантата (0,5 %) [26].

Некоторые авторы также указывают на то, что отказ от терапии СБН после установки стимулятора встречается редко (M. Panebianco и соавт., 2015) [56].

Представляем описание применения СБН у наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Пациент В.Т., 22.09.2005 г.р., диагноз: структурная фокальная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия. Этиология: фокальная кортикальная дисплазия слева. Приступы: серийные эпилептические спазмы, фокальные версивные, фокальные моторные асимметричные тонические приступы. Перинатальный анамнез: ребенок от 7-й беременности, протекавшей на фоне кальцификации плаценты с 17 нед. Роды 2-е, самостоятельные, в срок, стимулированные. Воды мекониальные. Масса тела при рождении 2000 г, рост при рождении 45 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Послеродовый период: переведен в реанимационное отделение, проводилась искусственная вентиляция легких, до 2,5 мес находился в отделении патологии новорожденных (задержка внутриутробного развития, инфекционные осложнения). Раннее развитие: задержка моторного развития, самостоятельная ходьба с 2 лет, выраженная задержка психоречевого развития. Наследственность неотягощена.

Анамнез болезни: дебют приступов в возрасте 2,5 мес, приступы по типу эпилептических спазмов. При назначении вальпроата (депакин) развилась тромбоцитопения, был переведен на фенобарбитал — приступы были купированы.

В 8 мес по поводу субдурального выпота был установлен наружный дренаж.

Фенобарбитал был отменен в 2007 г., через полгода приступы возобновились, достигнут временный эффект при применении топирамата (топамакс), при введении леветирацетама (кепра) — аггравация приступов, препарат был отменен. Эффекта от повторного введения фенобарбитала не было. На фоне введения конвульсофина отмечено урежение приступов. Добавление к терапии вигабатрина (сабрила) вызвало урежение тонических приступов, но нарастание правостороннего пареза. Руфинамид — урежение миоклонических приступов. Зонегран, фэйкомпа — без эффекта.

При консультации в ИДНЭ им. Свт. Луки в октябре 2015 г. в возрасте 10 лет: родители пациента предъявляют жалобы на резистентные к терапии эпилептические приступы, нарушение развития и поведения, выраженную гиперактивность, неусидчивость, энурез.

Пациент леворукий. При ориентировочном тестировании — интеллектуальные нарушения.

Получал лечение: конвулекс 1200 мг/сут, топамакс 300 мг/сут.

В отделении прехирургической диагностики ИДНЭ им. Свт. Луки был проведен двухсуточный прехирургический видеоэлектроэнцефалографический мониторинг с реконструкцией международной монтажной схемы «10–10». Зарегистрировано выраженное нарушение формирования фоновой ритмики. Дифференцировка фоновой ритмики бодрствования и сна не выражена. Сон на стадии не дифференцируется, физиологические паттерны сна не визуализируются. Значимой межполушарной асимметрии корковой ритмики не выявлено. Фоновая ритмика представлена диффузной медленной активностью тета-дельта-диапазона, амплитудой в среднем до 50–70 мкВ, без образования регионарных акцентив.

Эпилептиформная активность в состоянии бодрствования и сна регистрируется постоянно и высоким индексом диффузно, билатерально с высокой степенью синхронизации, представлена острыми волнами, комплексами острая–медленная волна, пик–волна амплитудой до 100–250 мкВ, с акцентом в затылочно-задневисочных, центрально-теменных отведениях без отчетливой латерализации. Во сне на отдельных эпохах записи вслед за сгруппированными высокоамплитудными разрядами отмечено непродолжительное диффузное уплощение биоэлектрической активности (супрессивно-взрывной паттерн).

В ходе исследования в состоянии бодрствования и сна зарегистрированы эпилептические приступы: серийные эпилептические спазмы (на электроэнцефалограмме

приступам соответствовало появление невысокоамплитудной (до 50 мкВ) диффузной медленной волны на фоне значительного снижения индекса и амплитуды интериктальных разрядов); асимметричные тонические приступы, характеризовавшиеся билатеральным асимметричным (больше справа) напряжением верхних конечностей, вытягиванием нижних конечностей, поворотом головы влево (на электроэнцефалограмме приступам соответствовало появление диффузного разряда пик–волна амплитудой до 180 мкВ или диффузной медленной волны амплитудой до 100 мкВ с последующим диффузным уплощением биоэлектрической активности). Достоверной латерализации и локализации иктальных паттернов не выявлено.

Магнитно-резонансная томография: диффузная левосторонняя кортикальная дисплазия (по-видимому, 1-го типа).

В связи с резистентностью к антиэпилептической терапии пациенту 22.06.2016 была проведена имплантация системы СБН. Параметры стимуляции: ширина импульса 500 мкс, частота сигнала 30 Гц, сила тока 0,25 мА. Настройка (выключение/включение): 5 мин/40 с; 3 мин/30 с; 1,8 мин/30 с; 1,1 мин/30 с; 0,8 мин/30 с; 0,5 мин/30 с; 0,3 мин/21 с; 0,3 с/30 с. Магнит: сила тока 0,5 мА, время включения 60 с, ширина импульса 500 мкс.

Терапия продолжается до настоящего времени. На фоне СБН отмечено уменьшение частоты приступов на 45 %. Лечение переносит хорошо, побочные эффекты СБН отсутствуют.

Данный клинический пример демонстрирует ранее принятые подходы к СБН. В настоящее время принципы терапии пересмотрены. Начинать коррекцию параметров стимуляции рекомендуется с наращивания силы тока в рамках заданного терапевтического диапазона. Если при достижении определенных значений появляются побочные эффекты, а терапевтический эффект все еще не достигнут, рекомендуется менять соотношение периодов «включение» и «выключение». Следует обратить внимание на то, что в данном клиническом примере СБН проведена у пациента с тяжелой формой эпилепсии (структурная фокальная эпилепсия как результат поражения мозга — фокальная кортикальная дисплазия) с абсолютной резистентностью к антиэпилептической терапии, у которого лечение многочисленными АЭП в монотерапии и в комбинации было неуспешным. СБН в данной ситуации является «терапией отчаяния». Тем не менее был получен хороший терапевтический эффект (уменьшение частоты приступов на 45 %) даже при применении тока низкой силы. В настоящее время планируется повышение силы тока у данного пациента. Мы надеемся, что изменение параметров стимуляции приведет к еще большему улучшению терапевтического эффекта у данного больного.

Таким образом, многочисленные данные литературы показывают, что СБН является эффективным и достаточно хорошо переносимым методом дополнительной терапии у пациентов с резистентной эпилепсией при отсутствии показаний к резекционным операциям или в тех случаях, когда хирургическое лечение недостаточно эффективно. Метод имеет долгосрочную эффективность, и эффект лечения может увеличиваться при продолжении терапии. Эффект от СБН может наступить не сразу, однако это не позволяет сделать вывод о неэффективности метода; со временем возможно постепенное улучшение на протяжении всей терапии. Несмотря на то что лишь у немногих пациентов при имплантации системы СБН достигается полная ремиссия, у значительного

числа пациентов улучшается качество жизни. Это связано с целым рядом положительных эффектов СБН, включая уменьшение частоты, тяжести, длительности приступов, уменьшение тяжести и длительности пост-приступных нарушений, значительное сокращение частоты или прекращение дневных приступов падений с травматизацией, значительное сокращение частоты или прекращение эпизодов эпилептического статуса у пациентов со склонностью к статусному течению приступов и, соответственно, уменьшение продолжительности стационарного лечения. Показано, что более ранняя имплантация системы СБН у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией приводит к более высокой эффективности метода и наилучшим исходам в отношении когнитивных функций, в том числе у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айвазян С.О. Хирургическое лечение эпилепсии у детей: показания, вопросы предхирургического обследования. М., 2017. С. 19–25. [Ayvazyan S.O. Surgical treatment of epilepsy in children: indications, issues of pre-surgical examination. Moscow, 2017. Pp. 19–25. (In Russ.)].
2. Арешкина И.Г., Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Народова Е.А. Эффективность и безопасность стимуляции блуждающего нерва у пациентов, страдающих фармакорезистентной эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(1):27–36. [Arashkina I.G., Dmitrenko D.V., Shnyder N.A., Narodova E.A. The efficacy and safety of vagus nerve stimulation in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal states* 2019;11(1):27–36. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.27-36.
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М.: Бином, 2019. С. 837–858. [Karlov V.A. *Epilepsy in children and adults, women and men*. Moscow: Binom, 2019. Pp. 837–858. (In Russ.)].
4. Липатова Л.В., Скоромец Т.А., Громов С.А. и др. Опыт использования стимуляции блуждающего нерва в лечении фармакорезистентной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;6(1S):18–21. [Lipatova L.V., Skorometz T.A., Gromov S.A. et al. Experience in the use of stimulation of the vagus nerve in the treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2014;6(1S):18–21. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1S-18-21.
5. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
6. Alexopoulos A.V., Kotagal P., Loddenkemper T. et al. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006;15(7):491–503. DOI: 10.1016/j.seizure.2006.06.002.
7. Amar A.P., Elder J.B., Apuzzo M.L.J. Vagal nerve stimulation for seizures. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. Ed. by A.M. Lozano, P. L. Gildenberg, R.R. Tasker. Springer, 2009. Pp. 2801–2822.
8. Ardesch J., Sikken J.R., Veltink P.H. et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy activates the vocal folds maximally at therapeutic levels. *Epilepsy Res* 2010;89(2–3): 227–31.
9. Bailey P., Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve: with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. *J Neurophysiol* 1938;1:405–12.
10. Benifla M., Rutka J.T., Logan W., Donner EJ. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 2006;22(8):1018–26. DOI: 10.1007/s00381-006-0123-6.
11. Ben-Menachem E., Hamberger A., Hedner T. et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20(3):221–7.
12. Bodin E., et al. Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy in 29 children. *Eur J Paediatric Neurol* 2016;20(3):346–351.
13. Caplan R., Siddarth P., Stahl L. et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia* 2008;49(11):1838–46. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x.
14. Chen C.-Y., Lee H.T., Chen C.C. et al. Short-term results of vagus nerve stimulation in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pediatr Neonatol* 2012;53(3):184–7.
15. Colicchio G., Policchio D., Barbati G. et al. Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration. *Childs Nerv Syst* 2010;26(6): 811–9. DOI: 10.1007/s00381-009-1069-2.
16. Connor D.E.Jr., Nixon M., Nanda A., Guthikonda B. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: a review of the current literature. *Neurosurg Focus* 2012;32(3):E12. DOI: 10.3171/2011.12.FOCUS11328.
17. Cross J.H., Auvin S., Falip M. et al. Expert opinion on the management of Lennox–Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505. DOI: 10.3389/fneur.2017.00505.
18. Ekmekci H., Kaptan H. Vagal nerve stimulation has robust effects on neuropsychiatric assessment in resistant epilepsy: a clinical series with clinical experiences. *Turk Neurosurg* 2019;29(2):213–21. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.23065-18.4.
19. Elliott R.E., Rodgers S.D., Bassani L. et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7(5):491–500.
20. Englot D.J., Chang E.F., Auguste K.I. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors

- of response. *J Neurosurg* 2011;115(6):1248–55. DOI: 10.3171/2011.7.JNS11977.
21. *Epilepsy* 2009: from benchside to bedside, a practical guide to epilepsy. 12th edn. (2009). Eds.: J.W. Sander, M.C. Walker, J.E. Smalls. International League Against Epilepsy (UK Chapter) and The National Society for Epilepsy.
 22. FDA, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/PMAApprovals/UCM565765.pdf>.
 23. Fisher R.S., van Emde Boas W., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470–2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
 24. Frost M., Gates J., Helmers S.L. et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2002;42:1148–52.
 25. Garcia-Pallero M.A., Garcia-Navarrete E., Torres C.V. et al. Effectiveness of vagal nerve stimulation in medication-resistant epilepsy. Comparison between patients with and without medication changes. *Acta Neurochir* 2017;159(1):131–6. DOI: 10.1007/s00701-016-3027-6.
 26. Gigliotti M.J., Mao G., Dupré D.A., Wilberger J. Vagal nerve stimulation: indications for revision in adult refractory epilepsy. *World Neurosurg* 2018;120:e1047–53. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.008.
 27. González H.F.J., Yengo-Kahn A., Englot D.J. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurg Clin N Am* 2019;30(2):219–30. DOI: 10.1016/j.nec.2018.12.005.
 28. Gurbani S., Chayasisobhon S., Cahan L. et al. Neuromodulation therapy with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: a 2-year efficacy analysis study in patients under 12 years of age. *Epilepsy Res Treat* 2016;2016:9709056. DOI: 10.1155/2016/9709056.
 29. Helmers S.L., Wheless J.W., Frost M. et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol* 2001;16(11):843–8. DOI: 10.1177/08830738010160111101.
 30. Henry T.R., Bakay R.A., Pennell P.B. et al. Brain blood-flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: II. Prolonged effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 2004;45(9):1064–70.
 31. Hermann B.P., Zhao Q., Jackson D.C. et al. Cognitive phenotypes in childhood idiopathic epilepsies. *Epilepsy Behav* 2016;61:269–74. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.013.
 32. Hsieh T., Chen M., McAfee A., Kifle Y. Sleep-related breathing disorder in children with vagal nerve stimulators. *Pediatr Neurol* 2008;38(2):99–103. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.09.014.
 33. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1-Guidance#vagus-nerve-stimulation-vns>.
 34. Høie B., Sommerfelt K., Wåaler P.E. et al. The combined burden of cognitive, executive function, and psychosocial problems in children with epilepsy: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2008;50(7):530–6. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03015.x.
 35. Ji T., Yang Z., Liu Q. et al. Vagus nerve stimulation for pediatric patients with intractable epilepsy between 3 and 6 years of age: study protocol for a double-blind, randomized control trial. *Trials* 2019;20(1):44. DOI: 10.1186/s13063-018-3087-4.
 36. Klinkenberg S., van den Bosch C.N., Majoie H.J. et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy – a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(1):82–90. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.07.003.
 37. Klinkenberg S., Aalbers M.W., Vles J.S. et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(9):855–61. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04305.x.
 38. Klinkenberg S. VNS in children: more than just seizure reduction. Netherlands: Maastricht University, 2015.
 39. Kuba R., Brazdil M., Kalina M. et al. Vagus nerve stimulation: longitudinal follow-up of patients treated for 5 years. *Seizure* 2008;18:269–74.
 40. Kurukumbi M., Leiphart J., Asif A., Wang J. Vagus nerve stimulation (VNS) in super refractory new onset refractory status epilepticus (NORSE). *Case Rep Neurol Med* 2019;2019:7852017. DOI: 10.1155/2019/7852017.
 41. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
 42. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
 43. Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004;13(6):392–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2003.09.009.
 44. Lee S., Denton A., Ladino L.D. et al. Forced normalization after turning off vagus nerve stimulation in Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep* 2019;11:81–3. DOI: 10.1016/j.ebcr.2019.01.004.
 45. Lundgren J., Amark P., Blennow G. et al. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(8):809–13.
 46. Majoie H.J.M., Berfelo M.W., Aldenkamp A.P. et al. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005;14(1):10–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2004.02.003.
 47. Majoie H.J., Berfelo M.W., Aldenkamp A.P. et al. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox–Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness. *J Clin Neurophysiol* 2002;18:419–28.
 48. Malow B., Edwards J., Marzec M. et al. Effects of vagus nerve stimulation on respiration during sleep. A pilot study. *Neurology* 2000;55(10):1450–4. DOI: 10.1212/wnl.55.10.1450.
 49. Marques C.M., Caboclo L.O., da Silva T.I. et al. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):477–85. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.02.002.
 50. Morris G.L., Mueller W.M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999;53:1731–5.
 51. Murphy J.V., Hornig G.W., Schallert G.S., Tilton C.L. Adverse events in children receiving intermittent left vagal nerve stimulation. *Pediatr Neurol* 1998;19(1):42–4.
 52. Murphy J.V., Torkelson R., Dowler I. et al. Vagal nerve stimulation in refractory epilepsy: the first 100 patients receiving vagal nerve stimulation at a pediatric epilepsy center. *Arch Pediatrics Adolesc Med* 2003;157(6):560–4. DOI: 10.1001/archpedi.157.6.560.
 53. Murphy J.V. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *J Pediatr* 1999;134(5):563–6.
 54. Nagarajan L., Walsh P., Gregory P., Lee M. VNS therapy in clinical practice in children with refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1001;105:13–7.
 55. Orosz I., McCormick D., Zamponi N. et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia* 2014;55(10):1576–84. DOI: 10.1111/epi.12762.
 56. Panebianco M., Rigby A., Weston J., Marson A.G. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(4):CD002896. DOI: 10.1002/14651858.CD002896.pub2.
 57. Parker A.P., Polkey C.E., Binnie C.D. et al. Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies. *Pediatrics* 1999;103(4 Pt 1):778–82. DOI: 10.1542/peds.103.4.778.
 58. Patwardhan R.V., Stong B., Bebin E.M. et al. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory

- epilepsy. *Neurosurgery* 2000;47(6):1353–7.
59. Penry J.K., Dean J.C. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia* 1990;31(suppl 2):40–3.
 60. Roosevelt R.W., Smith D.C., Clough R.W. et al. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006;1119(1):124–32.
 61. Rossignol E., Lortie A., Thomas T. et al. Vagus nerve stimulation in pediatric epileptic syndromes. *Seizure* 2009;18(1):34–7. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.06.010.
 62. Sabaz M., Lawson J.A., Cairns D.R. et al. The impact of epilepsy surgery on quality of life in children. *Neurology* 2006;66(4):557–61. DOI: 10.1212/01.wnl.0000197788.38783.09.
 63. Serdaroglu A., Arhan E., Kurt G. et al. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs Nerv Syst* 2016;32(4):641–6. DOI: 10.1007/s00381-015-3004-z.
 64. Shahwan A., Bailey C., Maxiner W., Harvey A.S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS then seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009;50(5):1220–8.
 65. Spanaki M.V., Allen L.S., Mueller W.M., Morris G.L. Vagus nerve stimulation therapy: 5-year or greater outcome at a university-based epilepsy center. *Seizure* 2004;13(8):587–90.
 66. Spindler P., Bohlmann K., Straub H.B. et al. Effects of vagus nerve stimulation on symptoms of depression in patients with difficult-to-treat epilepsy. *Seizure* 2019;69:77–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.04.001.
 67. Spuck S., Tronnier V., Orosz I. et al. Operative and technical complications of vagus nerve stimulator implantation. *Neurosurgery* 2010;67(2 suppl operative): 489–94. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3181f88867.
 68. Terra V.C., Furlanetti L.L., Nunes A.A. et al. Vagus nerve stimulation in pediatric patients: is it really worthwhile? *Epilepsy Behav* 2014;31:329–33. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.10.011.
 69. Thompson E.M., Wozniak S.E., Roberts C.M. et al. Vagus nerve stimulation for partial and generalized epilepsy from infancy to adolescence. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10(3):200–5. DOI: 10.3171/2012.5.PEDS11489.
 70. Ulate-Campos A., Cean-Cabrera L., Petanas-Argemi J. et al. Vagus nerve stimulator implantation for epilepsy in a paediatric hospital: outcomes and effect on quality of life. *Neurologia* 2015;30(8):465–71. DOI: 10.1016/j.nrl.2014.04.014.
 71. Wang H.J., Tan G., Zhu L.N. et al. Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2019;66:53–60. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.02.010.
 72. Wasade V.S., Schultz L., Mohanarangan K. et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;53:31–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.09.031.
 73. Wheless J.W., Maggio V. Vagus nerve stimulation therapy in patients younger than 18 years. *Neurology* 2002;59(6 suppl 4):S21–5. DOI: 10.1212/wnl.59.6_suppl_4.s21.
 74. You S.J., Kang H.C., Kim H.D. et al. Vagus nerve stimulation in intractable childhood epilepsy: a Korean multicenter experience. *J Korean Med Sci* 2007;22(3):442–5. DOI: 10.3346/jkms.2007.22.3.442.
 75. Zaaïmi B., Grebe R., Berquin P., Wallois F. Vagus nerve stimulation induces changes in respiratory sinus arrhythmia of epileptic children during sleep. *Epilepsia* 2009;50(11):2473–80. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02190.x.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 05.04.2019. **Принята к публикации:** 10.05.2019.

Article received: 05.04.2019. **Accepted for publication:** 10.05.2019.

Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы)

А.В. Монахова¹, А.Ю. Якшина², Е.Д. Белоусова¹

¹Отдел эпилептологии и психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

²детское кардиологическое отделение нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Анастасия Вячеславовна Монахова stasya1803@mail.ru

Синдром внезапной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) является основной причиной летальных исходов у пациентов с эпилепсией и встречается у таких больных по крайней мере в 20 раз чаще по сравнению со здоровыми людьми. Во время эпилептических приступов у значительной части пациентов возникают изменения сердечного ритма и угнетение дыхания. Предполагается, что эти кардиореспираторные осложнения — наиболее вероятный фактор риска развития SUDEP. Среди сердечных аритмий наиболее значимыми в патофизиологии SUDEP представляются асистолия и фибрилляция желудочков, развивающиеся непосредственно после приступа. Причиной возникающей сердечно-легочной патологии считается дискоординация деятельности вегетативной нервной системы в связи с вовлечением центров автономного контроля в эпилептическую активность. У пациентов с длительно текущей резистентной эпилепсией формируется хроническая дисфункция вегетативной нервной системы и, как следствие, большая предрасположенность к нарушениям сердечного ритма. Детальное изучение кардиальных нарушений во время эпилептических приступов даст ключ к пониманию рисков развития SUDEP и разработке подходов для его предотвращения.

Ключевые слова: эпилепсия, изменения сердечного ритма, синдром внезапной необъяснимой смерти при эпилепсии, эпилептический приступ

Для цитирования: Монахова А.В., Якшина А.Ю., Белоусова Е.Д. Изменения сердечного ритма при эпилептических приступах как фактор развития синдрома внезапной смерти при эпилепсии (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):18–22.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-18-22

HEART RATE VARIABILITY DURING EPILEPTIC SEIZURES AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPSY (LITERATURE REVIEW)

A.V. Monakhova¹, A.Yu. Yakshina², E.D. Belousova¹

¹Department of Epileptology and Psychoneurology, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Yu.E. Veltishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

²Children's Cardiology Department for Cardiac Arrhythmias, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Yu.E. Veltishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is the most common cause of death in patients with epilepsy and occurs at least 20 times more often in patients with fore mentioned condition compared with healthy people. During epileptic seizures, a significant proportion of patients develop heart rate variability and respiratory depression. It is assumed that these cardiorespiratory complications are the most probable risk factor for the development of SUDEP. Asystole and ventricular fibrillation, developing immediately after the seizure, are the most significant arrhythmias in the pathophysiology of SUDEP. Discoordination of the autonomic nervous system activity in connection with the involvement of autonomous control centers in epileptic activity leads to the emerging cardiopulmonary pathology. In patients with long-term resistant epilepsy, chronic dysfunction of the autonomic nervous system is formed and, as a consequence, a greater predisposition to the disturbances of heart rhythm. A detailed study of cardiac disorders during epileptic seizures will provide the key for understanding the risks of developing SUDEP and developing some approaches to its prevention.

Key words: epilepsy, heart rate variability, sudden unexpected death in epilepsy, epileptic seizure

For citation: Monakhova A.V., Yakshina A.Yu., Belousova E.D. Heart rate variability during epileptic seizures as a factor in the development of sudden unexpected death in epilepsy (a literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):18–22.

Введение

Хорошо известно, что во время эпилептического приступа происходит нарушение работы сердца. Однако только в последние годы пришло понимание значимости сердечных аритмий в перииктальном периоде (до наступления приступа, во время и после него) как возможного механизма синдрома внезапной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). Первые гипотезы о вариабельности сердечного ритма при эпилепсии как возможной причине SUDEP были выдвинуты еще в начале 1960-х годов [12], однако до настоящего времени этому не существует точных подтверждений, что может быть связано с отсутствием регистрации электрокардиограммы при большинстве фатальных эпилептических приступов. В данном обзоре мы попытаемся обобщить данные о нарушениях сердечного ритма в иктальном (приступном) и постиктальном (послеприступном) периодах, их клинической значимости и основных механизмах возникновения. У детей сердечные аритмии часто являются следствием дисфункции вегетативной нервной системы, которая развивается за счет нарушения координации центров вегетативного контроля сердца в головном мозге. Имеются убедительные данные о хронической дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с фармакорезистентной и длительно текущей эпилепсией [8].

Частота сердечных аритмий у людей с эпилепсией в целом выше общепопуляционной. В недавно проведенном в США крупном общенациональном анализе более чем 1,4 млн госпитализаций пациентов с тяжелой эпилепсией почти в 1/4 (23,9 %) всех случаев у пациентов были зарегистрированы сердечные аритмии, наиболее частой из которых была фибрилляция предсердий (9,7 %). Мужчины были более склонны к нарушениям ритма сердца. Доля аритмий превалировала (40,8 %) в возрастной группе 65–84 года. Также показано, что смертность во время госпитализации была значительно выше у пациентов, имевших сочетание эпилепсии и аритмии [5]. Такие результаты связаны не только с возрастом госпитализированных и наличием у них сопутствующих заболеваний, но и с длительностью течения эпилепсии и, как следствие, формированием вегетативного дисбаланса. Ранее было показано, что симпатовагальная дисфункция может быть незначительной на ранних стадиях эпилепсии и возрастает пропорционально длительности течения заболевания [12].

Основными видами приступных сердечных аритмий являются тахикардия, брадикардия, асистолия, атриовентрикулярная блокада, трепетание/фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков. Ниже рассматриваются данные варианты нарушений сердечного ритма в момент эпилептического приступа.

Тахикардия

Наиболее распространенным видом нарушений сердечного ритма в момент приступа является синусовая тахикардия, которая, по разным оценкам, наблюдается у 82 % пациентов с эпилепсией в 80 % всех приступов [4]. В большинстве случаев она не представляет угрозы и протекает бессимптомно. В исследованиях, посвященных нарушениям сердечного ритма при эпилептических приступах, за тахикардию принимали превышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 100 уд/мин у пациентов старше 15 лет и 169 уд/мин у детей 6–11 мес [6]. В остальных возрастных группах за тахикардию принимали увеличение ЧСС выше верхней границы возрастной нормы (точное значение верхней границы не указывалось).

Тахикардия может предшествовать эпилептическому приступу, совпадать с ним или возникать после него [4, 8]. Продолжительность задержки между тахикардией и началом судорог колеблется от 0,7 до 49,3 с [8] с максимумом в первые 30 с от начала приступа. F. Leutmezer и соавт. (2003) показали, что существуют 2 основные кривые изменений сердечного ритма вокруг приступа: постоянный неуклонный рост ЧСС или резкое прерывистое нарастание ЧСС с последующим непрерывным устойчивым ростом [11].

Данные значительного числа исследований свидетельствуют о возникновении тахикардии во время эпилептических приступов с началом в височных областях, причем в некоторых работах уточняется преимущественная роль правой височной доли [8]. Возможным механизмом развития тахикардии во время эпилептического приступа является распространение эпилептических разрядов в правую инсультную кору [8]. Это подтверждается и тем фактом, что электрическая стимуляция правого островка (инсулы) чаще приводит к возникновению тахикардии, тогда как стимуляция левой инсулы – к урежению ЧСС [2, 8].

Как уже упоминалось выше, синусовая тахикардия сама по себе является клинически незначимой и возникает в подавляющем большинстве эпилептических приступов. Однако развитие тахиаритмии, а также злокачественной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков может быть одной из возможных причин SUDEP [8].

Брадикардия

Брадикардия при эпилептических приступах встречается значительно реже: от 1,4 до 5 % зафиксированных случаев [12]. Брадикардия во время приступа определяется как уменьшение ЧСС <50 уд/мин [12], и обычно ЧСС составляет 20–40 уд/мин [17]. Значимое замедление сердечного ритма во время приступа чаще происходит через 10–30 с от его начала, с последующим восстановлением до нормальных значений

ЧСС либо до окончания судорог, либо с окончанием приступа [12, 15]. Все зарегистрированные на данный момент эпизоды брадикардии возникали при парциальных приступах, причем в 100 % случаев имели место фокальные дискогнитивные приступы [14]. Во время одного и того же эпилептического приступа сердечный ритм может значительно колебаться от легкой тахикардии в начале события до брадикардии и даже асистолии при дальнейшем развитии приступа [12]. Был описан случай с вариабельностью сердечного ритма от 62 до 129 уд/мин длительностью 6 мин [12]. Брадикардия, развившаяся во время эпилептического приступа, является гораздо более опасной и значимой по сравнению с тахикардией, поскольку может приводить к асистолии.

Асистолия

Асистолия, возникающая во время эпилептического приступа и в постприступном периоде, имеет наиболее важное клиническое значение. За асистилю принимался интервал R–R длительностью более 3 с [17]. У 0,318 % пациентов с рефрактерной фокальной эпилепсией во время приступа регистрировалась асистолия, хотя многие авторы склонны считать эти показатели сильно заниженными вследствие того, что асистолия встречается далеко не при каждом приступе и может остаться незамеченной во время кратковременного мониторинга [3, 13, 14]. По некоторым данным, доля асистолии при эпилептических приступах может составлять от 5 до 21 %, что было показано у пациентов с имплантируемыми устройствами длительного мониторинга сердечного ритма [13, 14]. Точный механизм развития асистолии в настоящий момент неизвестен. Предполагается стимуляция центров вегетативной нервной системы эпилептическими разрядами, что подтверждается тем фактом, что локальное раздражение миндалин и поясной извилины головного мозга могут спровоцировать асистилю [14].

Клинически асистолия, возникающая во время эпилептического приступа, может проявляться внезапной потерей мышечного тонуса. Чаще урежение сердечного ритма возникает при левосторонних височнодолевых приступах. Многие авторы считают асистилю одним из наиболее вероятных причин возникновения SUDEP [8], однако данная гипотеза остается спорной, поскольку в подавляющем большинстве случаев асистолия является кратковременной (длится в среднем 10–30 с) и купируется самостоятельно [17]. Самая длительная из зарегистрированных асистолий продолжалась 96 с и также купировалась самостоятельно [14]. Единственная известная к данному времени асистолия, которая могла привести к SUDEP, была прервана через 44 с успешными реанимационными мероприятиями. Данное

событие было квалифицировано как около-SUDEP (near-SUDEP) [14, 17]. Несмотря на то что асистолия во время эпилептического приступа обычно заканчивается спонтанно с восстановлением нормального сердечного ритма, она может привести к травматизации вследствие потери мышечного тонуса. Именно поэтому важно добиваться контроля над приступами и избегать применения лекарственных препаратов с негативным инотропным эффектом, а в случае сохраняющихся эпизодов асистолии должен быть рассмотрен вопрос об имплантации электрокардиостимулятора [14].

Отдельного внимания заслуживает асистолия, развивающаяся в постприступном периоде. Данная аритмия также возникала при фокальных приступах, однако большинство (85 %) приступов с постиктальной асистилю были вторично-генерализованными. Именно генерализация судорог ассоциирована с более высокой смертностью при эпилепсии: 7 из 13 пациентов с зарегистрированной постприступной асистилю умерли от вероятной SUDEP [14]. По всей видимости, это связано с возникающим в постприступном периоде подавлением основной биоэлектрической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), которое в сочетании с остановкой дыхания и тяжелой аритмией и приводит к фатальному исходу [17]. В механизме возникновения апноэ и асистолии в рамках генерализованного подавления биоэлектрической активности на ЭЭГ может играть роль чрезмерное торможение с подавлением стволовых функций и возникновением кардиореспираторного коллапса [7, 9].

Атриовентрикулярная блокада

Атриовентрикулярная блокада во время приступов может быть различной, но наиболее часто регистрировались полные атриовентрикулярные блокады и блокады II степени. Пять из 9 зарегистрированных полных атриовентрикулярных блокад сопровождалась остановкой сердца и были включены в иктальную асистилю [17]. Все описанные к настоящему времени случаи атриовентрикулярной блокады, развившейся во время эпилептического приступа, встречались при фокальных приступах, причем в 100 % случаев с началом из левого полушария головного мозга. Такая четкая латерализация может объясняться тем, что атриовентрикулярный узел иннервируется левым блуждающим нервом, тогда как правый блуждающий нерв иннервирует синоатриальный узел [12].

Трепетание и фибрилляция предсердий

Все выводы о трепетании и фибрилляции предсердий в момент эпилептического приступа основываются на ограниченном числе зарегистрированных случаев. Данный вид аритмии встречался как во время фокальных, так и во время генерализованных

приступов, как в приступный, так и в постприступный период (чаще). В отличие от других сердечных аритмий, фибрилляция предсердий была значительно более продолжительной, достигая нескольких часов. Сообщается только о 3 случаях трепетания и фибрилляции предсердий, которые были зарегистрированы в момент видео-ЭЭГ-мониторирования. Следовательно, остальные зафиксированные случаи трепетания и фибрилляции предсердий являются связанными с эпилептическими приступами лишь предположительно, поскольку при их возникновении не проводилась запись ЭЭГ и приступы оценивались только клинически. Тем не менее в 2 из 3 доказанных случаев икталного трепетания и фибрилляции предсердий в дальнейшем была констатирована SUDEP [17].

Желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков

Этот вид аритмии также мало изучен в приступном периоде, однако для него свойственны очень высокие риски развития SUDEP: все 3 описанных на данных момент случая потребовали сердечно-легочной реанимации, из них 2 случая были классифицированы как около-SUDEP, 1 – как SUDEP. Известно, что у 1 из погибших пациентов была атриовентрикулярная блокада I степени, остальные не имели рисков развития сердечных аритмий [2, 17].

Все описанные случаи желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков ассоциированы с генерализованными тонико-клоническими приступами, что еще раз подтверждает данные о более высоком риске SUDEP при таких приступах [10]. В патогенезе тахиаритмий предполагается повышение тонуса симпатической нервной системы, что отражается в значительном выбросе катехоламинов [14]. Хотя индуцированные приступом желудочковые тахикардия и фибрилляция желудочков встречаются редко, было установлено, что пациенты с эпилепсией имеют более высокий риск развития данных нарушений сердечного ритма. При более детальном исследовании обнаружено, что фибрилляция желудочков возникала чаще у лиц с сопутствующими заболеваниями сердца. Меньшее число случаев не было объяснено имеющейся кардиальной патологией, поэтому был установлен диагноз SUDEP [14].

Ишемические изменения процессов реполяризации миокарда

Кроме аритмий, встречаются и другие изменения на электрокардиограмме. Описывается 2 основных морфологических изменения электрокардиограммы при эпилептических приступах: изменение интервала QT и сегмента ST. Интервал QT в икталном периоде может уменьшаться по сравнению с группой контроля [12]. Однако наиболее часто описывается и представляет большую клиническую значимость

противоположное изменение – жизнеугрожающее удлинение интервала QT. Данное явление было зарегистрировано как вне приступов (как синдром удлиненного интервала QT), так и непосредственно во время судорожных приступов. Приступная тахикардия нередко ассоциирована с изменениями сегмента ST [14]. S. Tiganan и соавт. наблюдали ST-депрессию у значительного числа пациентов во время судорог на фоне учащенного сердечного ритма [16]. Другие исследователи, напротив, сообщали об элевации сегмента ST в приступном периоде. Смещение сегмента ST выше или ниже изолинии может являться признаком ишемического повреждения миокарда: подъем сегмента ST в грудных отведениях свидетельствует о наличии субэпикардального или трансмурального повреждения передней стенки левого желудочка, а ST-депрессия в грудных отведениях указывает на наличие ишемического повреждения в субэндокардиальных отделах передней стенки или трансмурального повреждения задней стенки левого желудочка. На наличие ишемии миокарда во время эпилептических приступов указывает также инверсия T-волн [12].

Регуляция сердечной деятельности и патогенез SUDEP

Вегетативная нервная система играет ведущую роль в поддержании гомеостаза организма посредством регуляции всех органов и систем. Парасимпатическая регуляция сердца осуществляется блуждающими нервами, ядра которых находятся в продолговатом мозге. Блуждающие нервы имеют связи с дыхательными центрами в стволе головного мозга, которые получают информацию от хемо- и барорецепторов легких и аорты. Повышение вагусного тонуса приводит к снижению ЧСС, нарушению атриовентрикулярной проводимости. Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, напротив, стимулирует сократимость и возбудимость, вызывая тахикардию и усиление автоматизма синусового узла. Надсегментарный отдел высшей нервной системы представлен лимбико-ретикулярным комплексом, гипоталамусом и корой больших полушарий головного мозга. Островковая доля и префронтальная кора считаются корковыми центрами автономной нервной системы. При распространении эпилептических разрядов на данные структуры происходит дисрегуляция деятельности вегетативной нервной системы и, как следствие, возникают кардиальные и респираторные расстройства [8].

Говоря о сердечных аритмиях в приступном и постприступном периодах как о вероятной причине SUDEP, нельзя не учитывать важность дыхательных нарушений как одного из звеньев патомеханизма синдрома SUDEP. Именно сочетание респираторной дисфункции (гипоксия/гиперкапния/отек легких), кардиальных нарушений (тахи- или брадикардия, удлинение или укорочение интервала QT) и мозговой

дисфункции (вегетативный дисбаланс, постприступное генерализованное подавление биоэлектрической активности на ЭЭГ), по всей вероятности, приводит к SUDEP [1, 7]. Возникающее в постиктальном периоде генерализованное подавление ритма на ЭЭГ сопровождается резким снижением спонтанных движений и может потребовать проведения реанимационных мероприятий (санация верхних дыхательных путей, оксигенация). На фоне тяжелой гипоксемии можно ожидать развития дестабилизации вегетативной нервной системы, что, в свою очередь, может приводить к нарушениям сердечного ритма [9, 15].

Выводы

Пациенты с эпилепсией более предрасположены к нарушениям сердечного ритма, при этом существует прямая корреляция между тяжестью и длительностью течения эпилепсии и наличием кардиальных нарушений. Наиболее часто аритмии связаны с эпилептическими приступами (возникают непосредственно перед

развитием судорог, в момент судорог и после них). Жизнеугрожающими (потенциально приводящими к SUDEP) кардиальными нарушениями являются фибрилляция желудочков, асистолия, развивающаяся в постприступном периоде, и изменение (укорочение или удлинение) интервала QT. Синдром SUDEP ассоциируется с генерализованными приступами: после генерализованного тонико-клонического приступа имеет место подавление ритма на ЭЭГ, в момент которого, по всей видимости, и развиваются сердечная и дыхательная патологии. При этом далеко не все пациенты с эпилепсией, в том числе с генерализованными приступами, предрасположены к развитию синдрома SUDEP. Понимание причин его развития крайне важно для раннего выявления лиц из групп риска по развитию синдрома SUDEP и их углубленного кардиологического обследования. Прогнозирование эпилептических приступов на основании изменений сердечного ритма может изменить подходы к лечению и, возможно, предотвратить SUDEP.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bagnall R.D., Crompton D.E., Semsarian C. Genetic basis of sudden unexpected death in epilepsy. *Front Neurol* 2017;8:348. DOI: 10.3389/fneur.2017.00348.
- Behbahani S., Dabanloo N.J., Nasrabadi A.M., Dourado A. Classification of ictal and seizure-free HRV signals with focus on lateralization of epilepsy. *Technology and Health Care* 2016;24(1):43–56. DOI: 10.3233/THC-151072.
- Britton J.W., Ghearing G.R., Benarroch E.E., Cascino G.D. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006;47(4):737–44. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00509.x.
- Bruno E., Biondi A., Richardson M.P. Pre-ictal heart rate changes: a systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2018;55:48–56. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.01.003.
- Desai R., Rupareliya C., Patel U. et al. Burden of arrhythmias in epilepsy patients: a nationwide inpatient analysis of 1.4 million hospitalizations in the United States. *Cureus* 2017;9(8):e1550. DOI: 10.7759/cureus.1550.
- Eggleston K.S., Olin B.D., Fisher R.S. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure* 2014;23(7):496–505. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.012.
- Freitas J., Kaur G., Fernandez G.B.V. et al. Age-specific peri-ictal electro-clinical features of generalized tonic-clonic seizures and potential risk of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Behav* 2013;29(2):289–94.
- Jansen K., Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010;19(8):455–60. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.07.008.
- Lamberts R.J., Laranjo S., Kalitzin S.N. et al. Postictal generalized EEG suppression is not associated with peri-ictal cardiac autonomic instability in people with convulsive seizures. *Epilepsia* 2013;54(3):523–9.
- Lamberts R.J., Thijs R.D., Laffan A. et al. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012;53(2):253–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03360.x.
- Leutmezer F., Scherthner C., Lurger S. et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 2003;44(3):348–54.
- Sevcencu C., Struijk J.J. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(5):725–37. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02479.x.
- Sforza E., Pichot V., Gschwind M. et al. Bradycardia and asystole during generalized interictal EEG discharges. *Epileptic Disord* 2014;16(4):506–9. DOI: 10.1684/epd.2014.0710.
- Shmueli S., Van der Lende M., Lamberts R.J. et al. The heart of epilepsy: current views and future concepts. *Seizure* 2017;44:176–83. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.10.001.
- Surges R., Strzelczyk A., Scott C.A. et al. Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy Behav* 2011;21(3):271–4. DOI: 10.1016/j.yebeh.2011.04.008.
- Tigaran S., Molgaard H., McClelland R. et al. Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology* 2003;60(3):492–5.
- Van der Lende M., Surges R., Sander J.W., Thijs R.D. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(1):69–74. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310559.

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

Статья поступила: 08.04.2018. **Принята к публикации:** 15.03.2019.
Article received: 08.04.2018. Accepted for publication: 15.03.2019.

Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа: клинический случай

Е.А. Кулиш, А.С. Котов, Е.В. Мухина, Ю.Ю. Коталевская, Д.В. Светличная, М.В. Пантелеева
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Авторы представляют уникальное клиническое наблюдение случая наследственного дефицита транспортера глюкозы I типа, также именуемого болезнью де Виво. Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (OMIM: 606 777, ORPHA: 71277) – редкое генетическое заболевание, связанное с мутациями в гене SCL2A, кодирующем перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер. Клинический случай, приводимый в статье, пополняет копилку генетически верифицированных синдромов нарушения транспорта глюкозы, приводящих к развитию полиморфных неврологических нарушений. Синдром чаще всего наследуется аутосомно-доминантным путем, однако известны и редкие примеры аутосомно-рецессивной передачи. Описано около 500 клинических случаев настоящего синдрома, хотя, по мнению разных авторов, число клинически верифицированных случаев, не подтвержденных генетическим исследованием, значительно выше. Помимо данных клинического течения заболевания приведены подробные результаты генетической интерпретации наследственного синдрома, рассмотрен современный метод патогенетической терапии – кетогенная диета.

Ключевые слова: синдром дефицита транспортера глюкозы I типа, GLUT1, болезнь де Виво, кетогенная диета, энцефалопатия, эпилепсия, клиническое наблюдение, мутация в гене SCL2A

Для цитирования: Кулиш Е.А., Котов А.С., Мухина Е.В. и др. Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):23–8.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-23-28

GLUCOSE TRANSPORTER DEFICIENCY SYNDROME TYPE 1: A CASE REPORT

E.A. Kulish, A.S. Kotov, E.V. Mukhina, Y.Y. Kotalevskaya, D.V. Svetlichnaya, M.V. Panteleeva
M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

The authors present a unique clinical observation of the case of a hereditary deficiency of a type I glucose transporter, also called de Vivo disease. The type I glucose transporter deficiency syndrome (OMIM: 606777, ORPHA: 71277) is an extremely rare genetic disease associated with mutations in the SCL2A gene encoding the transfer of glucose across the blood-brain barrier. The clinical case, given in the article, replenishes the piggy bank of genetically verified glucose transport disruption syndromes leading to the development of polymorphic neurological disorders. The syndrome is most often inherited by an autosomal dominant pathway, but rare cases of autosomal recessive transmission are known. About 500 clinical cases of the present syndrome are described, although, according to various authors, the number of clinically verified cases not confirmed by genetic verification is much higher. In addition to the given data of the clinical course of the disease, detailed results of the genetic interpretation of the hereditary syndrome are given, the modern method of pathogenetic therapy is considered – the ketogenic diet.

Key words: type I glucose transport deficiency syndrome, GLUT1, de Vivo disease, ketogenic diet, encephalopathy, epilepsy, clinical observation, SCL2A mutations

For citation: Kulish E.A., Kotov A.S., Mukhina E.V. et al. Glucose transporter deficiency syndrome type 1: a case report. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):23–8.

Введение

Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа (glucose transporter type 1 (GLUT1) deficiency syndrome), или болезнь де Виво (OMIM: 606 777, ORPHA: 71 277), – редкое генетическое заболевание, поражающее центральную нервную систему и проявляющееся различной неврологической

симптоматикой [20]. Болезнь де Виво была описана в 1991 г. как развивающаяся детская энцефалопатия с когнитивными нарушениями, спастичностью, атаксией, дистонией и эпилепсией, резистентной к противоэпилептическим препаратам [16]. На данный момент описано около 500 случаев по всему миру [14]. Однако предполагается, что заболеваемость

может быть гораздо выше в связи с трудностями диагностического поиска, так как симптоматика, характерная для данного заболевания, может встречаться при многих других болезнях нервной системы. Заболеваемость не зависит от возраста, пола или национальности [12, 15]. Дебют синдрома приходится на раннее детство (первые 18 мес жизни) [14].

Заболевание вызвано мутациями в гене *SLC2A*, который кодирует белок-транспортёр глюкозы I типа, отвечающий за перенос глюкозы через гематоэнцефалический барьер [4]. В результате таких мутаций функция белка GLUT1 нарушается, тем самым полностью блокируется или значительно снижается поступление в клетки головного мозга главного источника энергии — глюкозы, необходимой для полноценного энергетического обмена в тканях мозга [14]. Синдром чаще всего наследуется аутосомно-доминантным путем, однако известны и редкие случаи аутосомно-рецессивной передачи [23, 24].

Выделяют 2 клинические формы синдрома дефицита GLUT1: классическую и неэпилептическую.

Классическая форма встречается у 90 % пациентов и обычно проявляется уже в первые месяцы жизни в виде эпилептических приступов, устойчивых к противосудорожной терапии [14]. У 1/3 младенцев отмечаются быстрые подергивания глазных яблок, часто сопровождающиеся поворотами головы в том же направлении. Частота движений составляет около 2 раз в секунду. Ранее данное явление было описано как опсоклонус. Однако при опсоклонусе не наблюдается четкой связи между подергиваниями глаз и головы [17]. Кроме вышеперечисленного, для классической формы синдрома характерны задержка психомоторного развития, спастичность, атаксия, дизартрия, головные боли, гиперкинезы, формирующаяся микроцефалия [22]. Дети, страдающие синдромом дефицита GLUT1, рождаются с нормальными показателями длины и массы тела, но с высокими показателями по шкале Апгар [7, 11, 18, 25].

Неэпилептической формой заболевания страдают около 10 % пациентов. В данном случае преобладают ярко выраженные двигательные расстройства, такие как пароксизмальная дискинезия, атаксия, дистония [14].

Основные методы диагностики заболевания сводятся к проведению люмбальной пункции с целью определения уровня глюкозы в ликворе и молекулярно-генетическому тестированию. Специфическим маркером синдрома дефицита GLUT1 является низкая концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости (<2 ммоль/л) [5]. Соотношение уровней глюкозы в спинномозговой жидкости и глюкозы в крови обычно составляет менее 0,4 [23]. Диагноз подтверждается путем ДНК-диагностики, выявляющей мутации в гене *SLC2A1*.

В настоящее время единственным эффективным подходом к лечению является кетогенная диета (КД) [14]. КД представляет собой диету с высоким содержанием жиров (70 %) и низким содержанием белков (25 %) и углеводов (5 %) [21, 26]. Она была введена для лечения некоторых форм эпилепсии. Терапевтическое действие основано на антиконвульсивном эффекте кетоза и ацидоза [1].

Главным источником энергии для организма служит глюкоза [2]. В здоровом организме белок GLUT1 переносит глюкозу в необходимых количествах через гематоэнцефалический барьер, доставляя ее в мозг [4]. При синдроме дефицита GLUT1 этот процесс нарушен. В таких условиях организм способен использовать кетоновые тела в качестве альтернативного источника энергии. При соблюдении КД образуется достаточное количество кетоновых тел, способных проникать сквозь гематоэнцефалический барьер и попадать в мозг, тем самым поддерживается адекватный энергетический обмен организма [14].

Кетоновую диету применяют в условиях стационара после предварительного голодания в течение 1–2 дней [1]. Одним из условий КД является минимальное поступление углеводов с пищей в организм [8], поэтому во время диеты запрещено употреблять мучные и зерновые хлебобулочные изделия, корнеплоды, фрукты (за исключением авокадо), обезжиренные молочные продукты, сахар в любом виде, фруктовые соки [3]. Таким образом, уровень глюкозы крови может опуститься ниже порогового уровня (<2,6 ммоль/л), что ведет к развитию гипогликемии. При недостатке углеводов организм компенсаторно производит большое количество кетоновых тел, что проявляется повышением уровня кетонов в крови (кетоз) [13]. Оба состояния могут представлять опасность для жизни пациента, поэтому при проведении КД рекомендовано ежедневно измерять уровни глюкозы крови, кетонов в моче и крови. Наиболее эффективными показателями, к которым следует стремиться, считаются следующие уровни кетоновых тел: в моче — 8–14 ммоль/л, в крови — 2–5 ммоль/л [19].

Клинический случай

Пациент Д.У., 2015 г.р., повторно поступил в детское неврологическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в январе 2018 г. (на момент поступления возраст пациента составил 2 года 9 мес) для подбора и проведения КД в связи с ранее установленным диагнозом синдрома дефицита GLUT1. Из анамнеза: ребенок от 2-й беременности, протекавшей на фоне стресса, маловодия. Роды на 41-й неделе, самопроизвольные, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса тела при рождении 3300 г, длина тела 52 см, двойное обвитие пуповиной. Отмечена задержка психоречевого

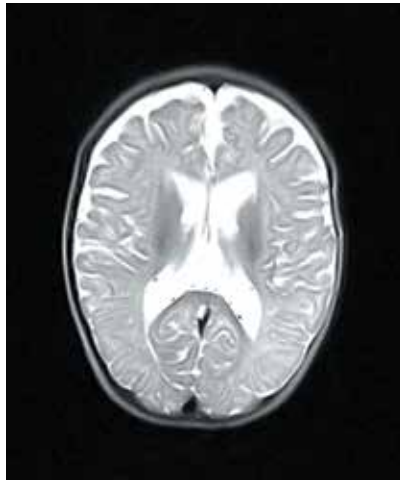


Рис. 1. Пациент Д.У., 2015 г.р. Магнитно-резонансная томография головного мозга в возрасте 7 мес: расширение наружных и внутренних ликворных пространств по открытому типу, признаки перенесенной гипоксии

Fig. 1. Patient D. U., born in 2015. Magnetic resonance imaging of the brain at the age of 7 months: expansion of the external and internal liquor spaces in the open type, signs of hypoxia

развития. Наличие наследственных заболеваний и врожденных пороков развития родители отрицают. Со слов матери, в возрасте 3 мес у ребенка отмечались приступы замиранья, подергивания конечностей с поворотом

головы и глазных яблок влево и вниз длительностью 30 с до 5 раз в сутки. В ноябре 2015 г. был госпитализирован по месту жительства для уточнения диагноза.

Магнитно-резонансная томография головного мозга в возрасте 7 мес: признаки перенесенной гипоксии, расширение наружных и внутренних ликворных пространств по открытому типу (рис. 1).

Электроэнцефалография в возрасте 7 мес: периодическое замедление по правым отведениям на дезорганизованном фоне, иногда с диффузным распространением (рис. 2).

После обследования установлен диагноз симптоматической фокальной эпилепсии с вторично-генерализованными приступами. Назначено лечение вальпроатом с положительным эффектом (последний приступ – 1 ноября 2016 г.). Рекомендована консультация генетика.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (видео-ЭЭГ-мониторинг) (октябрь 2016 г.): в состоянии бодрствования и во сне регистрируется эпилептиформная активность низкого индекса в центральной вертексной области в виде спайков, острых волн, комплексов острая–медленная волна амплитудой до 100 мкВ (рис. 3).

Методом секвенирования экзома нового поколения пациенту был проведен поиск патогенных мутаций в генах, ассоциированных с наследственными формами эпилепсии и включенных в панель «Наследственные

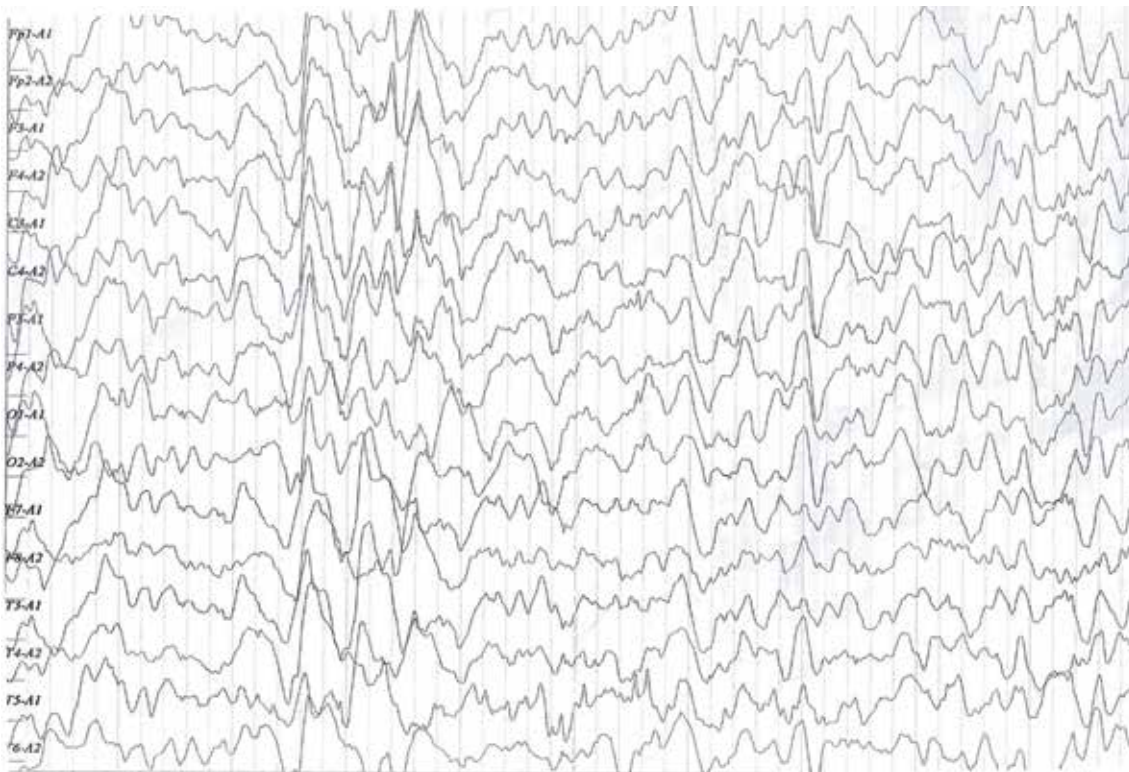


Рис. 2. Пациент Д.У., 2015 г.р. Электроэнцефалография в возрасте 7 мес: периодическое замедление по правым отведениям на дезорганизованном фоне, иногда с диффузным распространением

Fig. 2. Patient D. U., born in 2015. Electroencephalography at the age of 7 months: periodic slowing in the right leads on a disorganized background, sometimes with diffuse spread

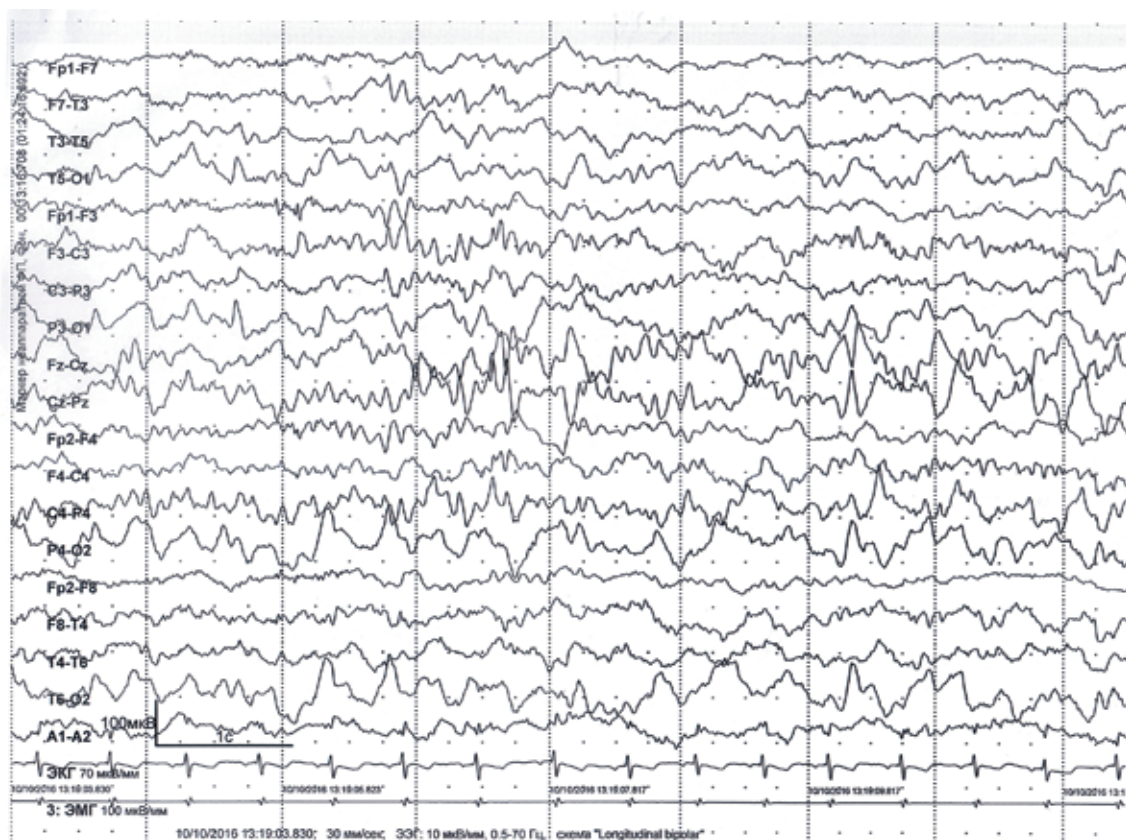


Рис. 3. Пациент Д.У., 2015 г.р. Видео-ЭЭГ-мониторинг в возрасте 1 год 6 мес: в состоянии бодрствования и во сне регистрируется эпилептиформная активность низкого индекса в центральной вертексной области в виде спайков, острых волн, комплексов острая–медленная волна амплитудой до 100 мкВ

Fig. 2. Patient D.U., born in 2015. Video electroencephalographic monitoring at the age of 1 year and 6 months: in a state of wakefulness and in sleep, there is recorded an epileptiform activity of a low index in the central vertex region, in the form of spikes, sharp waves, acute-slow wave complexes with amplitude up to 100 μ V

эпилепсии». В экзоне 5 гена *SLC2A1* (OMIM: 138140) выявлена ранее не описанная мутация с.598C>T (chr1:43395625G>A, rs1057521967) в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене глутамина в положении 200 и преждевременной остановке транскрипции (p.Gln200Ter; NM_006516.2). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Поскольку мутация приводит к преждевременной остановке трансляции и нарушению синтеза белка, она была признана как вероятно патогенная. Затем наличие мутации с.598C>T в гетерозиготном состоянии было подтверждено методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Учитывая клиническую картину, было проведено клиничко-лабораторное дообследование. Было рекомендовано и проведено исследование спинномозговой жидкости с определением уровня глюкозы, по данным которого отмечено снижение показателя до 1,4 (при норме 2,75–3,75). Также определено соотношение уровней глюкозы в крови и глюкозы в спинномозговой жидкости, которое составило 0,40 (при норме от 0,51).

Клинические данные, результаты лабораторных исследований и молекулярно-генетического исследования подтверждают диагноз синдрома дефицита GLUT1.

На протяжении последнего года неоднократно проводился видео-ЭЭГ-мониторинг, по результатам которого эпилептиформной активности выявлено не было.

В неврологическом статусе: ребенок в сознании, простые команды выполняет, быстро истощается. Окружность головы 42 см. Гипотонус мышц шеи. Тонус в конечностях умеренно снижен. Положительный рефлекс Бабинского с двух сторон. Самостоятельная ходьба затруднена, возможна при поддержке матери. Речь отсутствует. В остальном без особенностей.

На момент повторной госпитализации пациент получал вальпроат в дозе 300 мг/сут. Так как КД является патогенетическим методом лечения синдрома дефицита GLUT1, было принято решение начать терапию с использованием этой диеты.

При КД необходимо с осторожностью применять препараты вальпроевой кислоты, поскольку

в организме повышается содержание полиненасыщенных жирных кислот и в таких условиях возможно усиление гепатотоксичности вальпроата [1]. Несмотря на это, нашему пациенту целесообразно продолжить терапию вальпроатами, так как с их помощью удалось купировать эпилептические приступы. При этом необходим регулярный контроль результатов биохимического анализа крови, ультразвукового исследования органов брюшной полости с целью раннего выявления патологических изменений в печени.

Обсуждение

В приведенном клиническом случае представлен пациент с типичным началом для данного заболевания: с 3 мес отмечались приступы замирания, подергивания конечностей с поворотами головы и глазных яблок (обычно дебют приходится на раннее детство, проявляется в виде судорожного синдрома – первый клинический признак дисфункции мозга). При рождении показатели массы и длины тела соответствовали нормальным значениям, что также характерно для синдрома. Стоит обратить внимание на невозможность самостоятельной ходьбы и отсутствие речи у ребенка в 2 года 9 мес (задержка психомоторного развития). В ликворе отмечается снижение содержания глюкозы до уровня $<2,2$ ммоль/л – один из важных признаков синдрома дефицита GLUT1. С помощью проведенного молекулярно-генетического исследования методом прямого автоматического секвенирования была обнаружена мутация в гене *SLC2A1*, что позволило подтвердить у больного диагноз синдрома дефицита GLUT1. Применение препаратов вальпроевой кислоты дало положительный эффект, что позволяет судить о мягком течении заболевания у данного пациента.

Заключение

Синдром дефицита GLUT1 – редкое генетическое заболевание, результат мутаций в гене *SLC2A1* с аутомно-доминантным наследованием (вероятность передачи от больных родителей составляет 50 %). В настоящее время эффективным методом лечения является КД. Доказано, что КД при синдроме дефицита GLUT1 приводит к уменьшению числа судорожных приступов, оказывает положительное влияние на психомоторное развитие (улучшаются речь, внимание и память) и двигательные функции (увеличивается объем активных движений, улучшаются мелкая моторика, навыки самообслуживания, координация) [14]. По результатам исследований КД оказалась эффективна в отношении терапии эпилептических приступов у 50 % детей. У 92 % исследуемых КД положительно влияла на когнитивные и моторные функции [9, 10]. Однако иногда пациенты не соблюдают строгую диету или же со временем снижается ее эффективность, поэтому необходим строгий контроль диеты.

Таким образом, благодаря КД при болезни де Виво представляется возможным нормализовать энергетический обмен в организме. Аутомно-доминантное наследование повышает риск передачи заболевания ребенку от родителей. Проведение молекулярно-генетического исследования родителей больного поможет выявить наличие мутации в их генах, так как родители могут иметь субклиническую форму заболевания (отсутствие клинических симптомов при наличии мутации), что позволит снизить заболеваемость среди населения. В связи с тем, что данное заболевание является высокоинвалидизирующим, необходимо разрабатывать новые методики ранней диагностики и лечения в целях предотвращения у детей тяжелой задержки психомоторного развития.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дарбинян В.Ж. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. Клиника, диагностика, лечение. М., 2016. 264 с. [Darbinyan V.Zh. Epilepsy and paroxysmal states. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow, 2016. 264 p. (In Russ.).]
2. Amaral A.I. Effects of hypoglycemia on neuronal metabolism in the adult brain: role of alternative substrates to glucose. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(4):621–34. DOI: 10.1007/s10545-012-9553-3.
3. Bergqvist A.G. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res* 2012;100(3):261–6. DOI:10.1016/j.epilepsyres.2011.05.020.
4. Braakman H.M.H., Engelen M., Nicolai J., Willemsen M.A.A.P. Stroke mimics add to the phenotypic spectrum of GLUT1 deficiency syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(6):668–70. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316861.
5. Cappuccio G., Pinelli M., Alagia M. et al. Biochemical phenotyping unravels novel metabolic abnormalities and potential biomarkers associated with treatment of GLUT1 deficiency with ketogenic diet. *PLoS One* 2017;12(9):e0184022. DOI: 10.1371/journal.pone.0184022.
6. Daci A., Bozalija A., Jashari F., Krasniqi S. Individualizing treatment approaches for epileptic patients with glucose transporter type 1 (GLUT1) deficiency. *Int J Mol Sci* 2018;19(1). PII: E122. DOI: 10.3390/ijms19010122.
7. De Vivo D.C., Leary L., Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol* 2002;17(suppl 3):15–23.
8. Freeman J.M., Kossoff E.H., Hartman A.L. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2017;119(3):535–43. DOI:10.1542/peds.2006-2447.
9. Kossoff E.H., Cervenka M.C., Henry B.J. et al. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav* 2013;29(3):437–42.
10. Kossoff E.H., Hartman A.L. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 2012;25(2):173–8. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283515e4a.
11. Leary L.D., Wang D., Nordli D.R. et al. Seizure characterization and electroen-

- cephalographic features in GLUT1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003;44:701–7.
12. Leen W.G., Wevers R.A., Kamsteeg E.J. et al. Cerebrospinal fluid analysis in the workup of GLUT-1 deficiency syndrome: A systematic review. *JAMA Neurol* 2013;70:1440–4.
 13. Levy R.G., Cooper P.N., Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD001903. DOI: 10.1002/14651858.CD001903.pub2.
 14. Lukyanova E.G., Sushko L.M., Ayvazyan S.O. et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1) and using ketogenic diet in treatment of de vivo disease: a case reports. *Electr J Biol* 2017;13(4):330–7.
 15. National Library of Medicine, U.S. Genetics home reference: your guide to understanding genetic conditions. GLUT1 deficiency syndrome. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/glut1-deficiency-syndrome>.
 16. Pearson T.S., Akman C., Hinton V.J. et al. Phenotypic spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Glut1 DS). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(4):342. DOI: 10.1007/s11910-013-0342-7.
 17. Pearson T.S., Pons R., Engelstad K. et al. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology* 2017;88(17):1666–73. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003867.
 18. Pons R., Collins A., Rotstein M. et al. The spectrum of movement disorders in GLUT1 deficiency. *Mov Disord* 2010;25(3):275–81. DOI: 10.1002/mds.22808.
 19. Sushko L.M., Lukyanova E.G., Ayvazyan S.O. et al. The ketogenic diet in the treatment of pharmacoresistant epilepsy in children. *Quantum Satis* 2017;1(2):35–44.
 20. Tang M., Gao G., Rueda C.B. et al. Brain microvasculature defects and Glut1 deficiency syndrome averted by early repletion of the glucose transporter-1 protein. *Nat Commun* 2017;8:14152. DOI: 10.1038/ncomms14152.
 21. Turner Z., Kossoff E.H. The ketogenic and Atkins diets: recipes for seizure control. *Pract Gastroenterol* 2006;29(6):53–64.
 22. Veggiotti P., de Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(5):291. DOI: 10.1007/s11940-014-0291-8.
 23. Wang D., Pascual J.M., de Vivo D. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome. In: *GeneReviews®*. Eds.: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A. et al. Seattle: University of Washington, Seattle, 1993–2018. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1430/>.
 24. Wang D., Pascual J.M., Yang H. et al. GLUT1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005;57(1):111–8. DOI: 10.1002/ana.20331.
 25. Yang H., Wang D., Engelstad K. et al. GLUT1 deficiency syndrome and erythrocyte glucose uptake assay. *Ann Neurol* 2011;70(6):996–1005. DOI: 10.1002/ana.22640.
 26. Zupac-Kania B., Werner R.R., Zupanc M.L. Clinical use of the ketogenic diet – the dietitian’s role. In: *Epilepsy and the ketogenic diet*. Eds.: Stafstrom C.E., Rho J.M. Totowa: Humana Press, 2004. Pp. 63–81.

ORCID авторов/ORCID of authors

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

Д.В. Светличная/D.V. Svetlichnaya: <https://orcid.org/0000-0001-6497-8487>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child’s data.

Сложности диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом кофактора молибдена: клинический случай

А.Г. Малов¹, Ю.В. Каракулова¹, М. Северино², Ю.И. Кравцов¹

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

²Детская клиническая больница им. Дж. Газлини; Италия, 16147 Генуя, ул. Джероламо Газлини, 5

Контакты: Александр Германович Малов malovag1959@mail.ru

В статье впервые в отечественной литературе представлено клиническое наблюдение пациента младенческого возраста с редкой наследственной болезнью обмена — дефицитом кофактора молибдена. Заболевание дебютировало в раннем неонатальном периоде с синдрома угнетения и миоклонических приступов, сочетавшихся с паттерном «вспышка—подавление» на электроэнцефалограмме, с последующим появлением признаков нарушения психомоторного развития. Отмечались черепно-лицевые дизморфии, включая краниостеноз, и микроцефалия. В соматическом статусе выявлялись гепатоспленомегалия, дисметаболические изменения паренхимы почек по данным ультразвукового исследования и кристаллурия. При нейровизуализации получены противоречивые данные. По результатам нейросонографии диагностирован сочетанный врожденный порок развития головного мозга: истинная (сформированная внутриутробно) порэнцефалия больших полушарий мозга, полная форма агенезии мозолистого тела, mega cisterna magna. Однако при магнитно-резонансной томографии головного мозга, проведенной в возрасте 17 дней, выявлена картина диффузной лейкомаляции с образованием псевдоцист, расцененная как последствия перинатального поражения мозга, в сочетании с агенезией мозолистого тела и mega cisterna magna. Дифференциальный диагноз проводился между ранней младенческой эпилептической энцефалопатией (синдром Отахара) и ранней миоклонической энцефалопатией (синдром Айкарди). Однако этиология заболевания оставалась неясной. Для исключения наследственной болезни обмена, сопровождающейся эпилепсией, проведено секвенирование ДНК по панели «Наследственные эпилепсии». По результатам анализа выявлена гомозиготная мутация в экзоне 6 гена MOCS2, приводящая к делеции аминокислоты в позиции 158 белка, ранее описанная у пациентов с дефицитом кофактора молибдена (OMIM: 252160).

Ключевые слова: наследственная болезнь обмена, дефицит кофактора молибдена, неонатальные эпилептические приступы, дифференциальная диагностика перинатального поражения головного мозга

Для цитирования: Малов А.Г., Каракулова Ю.В., Северино М., Кравцов Ю.И. Сложности диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом кофактора молибдена: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):29–34.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-29-34

DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF EPILEPSY DUE TO MOLYBDENUM COFACTOR DEFICIENCY: A CASE REPORT

A.G. Malov¹, Yu.V. Karakulova¹, M. Severino², Yu.I. Kravtsov¹

¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;

²G. Gaslini Children's Hospital; 5 Gerolamo Gaslini St., Genoa 16147, Italy

The article presents a clinical study of an infant with rare inherited metabolism disorder — molybdenum cofactor deficiency, for the first time in Russian literature. The onset of disorder — in early neonatal period with a suppression syndrome and myoclonic seizures combined with a burst-suppression electroencephalographic patterns, followed by a reveal of psychomotor delay. Craniofacial dystrophies were present, including craniostenosis and microcephaly. Somatic status was characterized by hepatolienomegaly, dysmetabolic changes of kidneys' parenchyma (suggested by ultrasound) and crystalluria. Neuroimaging data were contradictory. Neurosonography results allowed diagnosing concomitant inborn brain development defect: true porencephalia of large hemispheres. However, brain magnetic resonance imaging revealed a picture of diffuse leukomalacia with pseudocyst formation, which were considered a consequence of perinatal brain damage. Magnetic resonance imaging revealed a picture of diffuse leukomalacia with pseudocyst formation, which were considered a consequence of perinatal brain damage. Differential diagnosis was held between the early infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome) and early myoclonic encephalopathy (Aicardi syndrome). However, etiology of the disease remained unclear. To eliminate inherited metabolic disease accompanied by epilepsy, Inherited Epilepsy Panel DNA sequencing was used. The results showed a homozygotic mutation on the exon 6 of MOCS2 gene, leading to deletion of amino acid in position 158 of the protein, which was described before in patients with molybdenum cofactor deficiency (OMIM: 252160).

Key words: inherited metabolic disease, molybdenum cofactor deficiency, neonatal epileptic seizures, differential diagnosis of perinatal brain damage

For citation: Malov A.G., Karakulova Yu.V., Severino M., Kravtsov Yu.I. Difficulties of diagnostics of epilepsy due to molybdenum cofactor deficiency: a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(2):29–34.

Дефицит кофактора молибдена является тяжелым наследственным аутосомно-рецессивным неонатальным метаболическим заболеванием, которое вызывает рефрактерные к терапии эпилептические приступы, черепные дизморфии, выраженное нервно-психическое недоразвитие и зачастую приводит к ранней смерти [1, 4]. Клинические симптомы и данные нейровизуализации могут напоминать признаки, характерные для гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных, что нередко приводит к диагностическим ошибкам [6, 7].

У людей кофактор молибдена необходим для нормальной работы 3 ферментов: сульфитоксидазы, ксантиноксидазы (или ксантиндегидрогеназы, ксантиноксидоредуктазы) и альдегидоксидазы (или альдегиддегидрогеназы). Кроме того, некоторые из компонентов синтеза кофактора молибдена нужны для функционирования амидоксимедуктазы [1]. Аномальное накопление в мозге сульфита из-за потери активности сульфитоксидазы приводит к эксайтотоксическому повреждению нейронов [8]. Вследствие дефицита ксантиноксидазы в сыворотке крови снижается уровень мочевой кислоты, уменьшающей эксайтотоксичность свободных радикалов, что считается классическим биохимическим признаком дефицита кофактора молибдена [4].

Основные этапы биосинтетического пути кофактора молибдена представлены на рис. 1 [6]. Основываясь на этих 3 основных стадиях, дефицит кофактора молибдена подразделяют на 3 типа: А, В и С, обусловленные соответственно мутациями генов *MOCS1*, *MOCS2* и *Gephyrin* (см. рис. 1).

Ранними (уже в 1-е сутки после рождения) особенностями нейровизуализации у пациентов с дефицитом кофактора молибдена являются подкорковые мультикистозные поражения при нейросонографии и неоднородное распространенное ограничение диффузии в коре на диффузионно-взвешенных изображениях магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2]. В конечном итоге развивается тяжелая кистозная лейкомаляция, сходная с таковой при гипоксически-ишемическом перинатальном поражении мозга.

Этиотропная терапия разработана только для дефицита кофактора молибдена типа А. Заместительную терапию с помощью ежедневного внутривенного введения очищенного циклического пираноптерина монофосфата (сРМР) проводят пожизненно [3]. Учитывая проблематичность лечения таких детей, крайне важна своевременная диагностика заболевания, чтобы избежать рождения больных sibсов [2]. Разработана методика пренатальной диагностики дефицита кофактора молибдена [5].

Под нашим наблюдением в динамике находился ребенок с дефицитом кофактора молибдена типа В (ОМIM: 252160), обусловленным мутацией

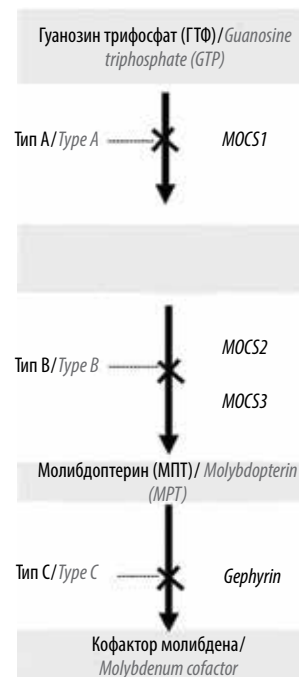


Рис. 1. Основные этапы биосинтетического пути кофактора молибдена

Fig. 1. Main steps of molybdenum cofactor biosynthesis

гена *MOCS 2* (Molybdenum Cofactor Synthesis Gene 2) (ОМIM: 603708). Мы не нашли описания случаев дефицита кофактора молибдена в отечественной литературе.

В связи с редкостью и малоизвестностью заболевания приводим клиническое наблюдение, вызвавшее значительные диагностические затруднения.

Клинический случай

Пациент Э.У., впервые поступил в неврологическое отделение ГБУЗ ПК «ДКБ им. П.И. Пичугина» г. Перми в апреле 2017 г. в возрасте 4 мес с жалобами на ежедневные полиморфные фокальные эпилептические приступы. Наблюдались миоклонические подергивания головы влево длительностью до 5–10 с, а также тонические эпилептические спазмы: как асимметричные с разгибанием правой руки, сгибанием левой и поворотом головы вправо по типу «позы фехтовальщика», так и симметричные с напряжением конечностей и девиацией глазных яблок и головы вверх.

Из анамнеза известно, что симптомы заболевания появились с 3-го дня жизни. Родился от 2-й беременности, протекавшей с острой респираторно-вирусной инфекцией на 10–11-й неделе, а также лейкомоидной реакцией крови и подозрением на плацентит по данным ультразвукового исследования (УЗИ) на 23-й неделе. Роды 2-е, срочные, на 39-й неделе. *Herpes labialis* у матери. Родоусиление окситоцином. Безводный период 10 мин. Масса тела при рождении 3950 г, длина тела 55 см, окружность головы 35 см, окружность груди 35 см,

оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. С 3-х суток отмечено ухудшение состояния: ребенок стал вялым, перестал сосать грудь матери. Двигательная активность и реакция на осмотр были снижены, отмечены скованность, мышечный гипертонус, тремор конечностей.

Был переведен в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей №1 ГБУЗ ПК «ДКБ №13», где находился в течение месяца с основным диагнозом «врожденный порок развития головного мозга, симптоматическая эпилепсия, миоклонические приступы». В отделении у ребенка отметили ежедневно возникающие во сне массивные билатеральные миоклонии в виде общего вздрагивания с последующим пробуждением и плачем, повторяющиеся сериями до 3 раз. Иногда после вздрагивания отмечались застывание взгляда и подергивания мышц лица, больше справа. Назначение антиэпилептических препаратов не привело к прекращению приступов.

Из соматических симптомов отмечены малый прирост окружности головы (1 см за месяц) с неразвитостью лобной части черепа, а также признаки краниостеноза: кости плотные, швы сомкнуты, большой родничок закрылся к месячному возрасту. Выявлена гепатомегалия как клинически (увеличение печени на 3 см), так и по данным УЗИ, но показатели билирубина и ферментов печени были нормальными.

При нейровизуализации получены противоречивые данные. По результатам нейросонографии диагностирован сочетанный врожденный порок развития головного мозга: истинная (сформированная внутриутробно) порэнцефалия больших полушарий мозга, полная форма агенезии мозолистого тела, mega cisterna magna. Однако при МРТ головного мозга, проведенной в возрасте 17 дней (рис. 2), выявлена картина диффузной лейкомаляции с образованием псевдокист, расцененная как последствия перинатального поражения мозга, в сочетании с агенезией мозолистого тела и mega cisterna magna. При повторном проведении компьютерной амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявлялась диффузная эпилептиформная активность с паттерном «вспышка—подавление», сходная с изменениями, характерными для ранней миоклонической энцефалопатии (синдрома Айкарди).

Общий анализ ликвора — без патологии. После консультации генетика проведена тандемная масс-спектрометрия сухих пятен крови: данных, указывающих на наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления, не выявлено.

В возрасте 1,5 мес консультирован заочно по документам двумя эпилептологами в г. Москва. В обоих случаях диагностирован синдром Отахара на фоне врожденного порока развития головного мозга: поликистоза или порэнцефалии. Дополнительное обследование не рекомендовано. Принимал вальпроат натрия в дозе

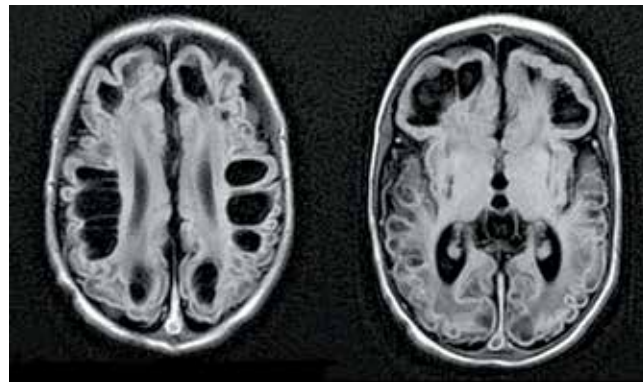


Рис. 2. Пациент Э.У., 17 дней, магнитно-резонансная томография головного мозга: картина диффузной лейкомаляции с образованием псевдокист, расцененная как последствия перинатального поражения мозга

Fig. 2. Patient E. U., 17 days, magnetic resonance imaging of the brain: a picture of diffuse leukomalacia with the formation of a pseudocyst, regarded as the consequences of perinatal brain damage

25 мг/кг/сут и леветирацетам в дозе 29 мг/кг/сут с незначительным эффектом. В возрасте 1,5 и 3 мес был осмотрен нейрохирургом, показаний к оперативному лечению не выявлено. Наследственность: мочекаменная болезнь по линии отца, у двоюродного брата отца по материнской линии — эпилепсия с продолжением приступов с 5 до 30 лет.

При объективном исследовании в неврологическом отделении (рис. 3а): голова микроцефальной формы, 37 см в окружности. Черепно-лицевые дизморфии. Большой родничок закрыт. В неврологическом статусе — выраженная задержка психомоторного развития: зрительного и слухового сосредоточения нет, голову не держит, не переворачивается. Мышечный тонус повышен по спастическому типу.

Наиболее значимые результаты параклинического обследования: при проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки гепатоспленомегалии, при УЗИ мочевыделительной системы — явления нефропатии в виде выраженных диффузных (дисметаболических?) изменений паренхимы почек. Кроме этого, обращено внимание на желтые кристаллики (вероятно, сульфаты и ураты), остающиеся на памперсе ребенка после мочеиспускания, на которые мать неоднократно указывала врачам, но информация о них ранее игнорировалась. В общем анализе мочи выявлены ураты (+++), но при специальном анализе в осадке мочи соли не обнаружены. Мочевая кислота (213 мкмоль/л) и лактат (2,1 ммоль/л) в крови — в пределах возрастной нормы.

На краниограмме швы черепа не прослеживались. При повторной МРТ головного мозга (рис. 4) отмечена картина атрофии мозга с участками кистозной перестройки белого вещества как проявления перинатального поражения в сочетании с признаками аномалии развития головного мозга (агенезия мозолистого тела). Результаты МРТ были консультированы в отде-



Рис. 3. Пациент Э.У.: черепно-лицевые дизморфии и проявления задержки психомоторного развития в возрасте 4 мес (а) и 11 мес (б)
Fig. 3. Patient E.U.: craniofacial dysmorphism and manifestations of delayed psychomotor development at the age of 4 months (a) and 11 months (б)

лени нейрорадиологии Детской клинической больницы им. Дж. Газлини (Генуя, Италия). Высказано предположение о неизвестном в нашей стране заболевании — дефиците кофактора молибдена.

При ЭЭГ, проведенной 11.04.2017 на фоне приема вальпроата натрия в дозе 14 мг/кг/сут и леветирacetам 25 мг/кг/сут, зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных острых волн и комплексов острая—медленная волна в правой лобной области (рис. 5).

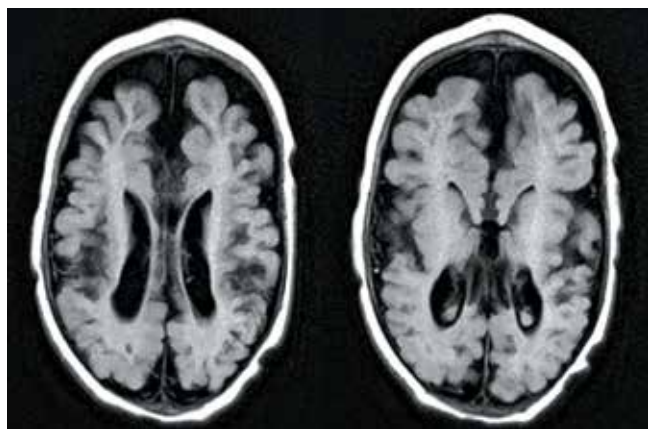


Рис. 4. Пациент Э.У., 5 мес, магнитно-резонансная томография головного мозга: картина атрофии мозга, расцененная как последствия перинатального поражения мозга

Fig. 4. Patient E.U., 5 months, magnetic resonance imaging of the brain: a picture of brain atrophy, regarded as consequences of perinatal brain damage

Выписан из отделения с диагнозом «симптоматическая эпилепсия на фоне врожденного порока развития головного мозга» и рекомендацией приема окскарбазепина в дозе 54 мг/кг/сут и леветирacetам 25 мг/кг/сут, однако дебют заболевания в ранний неонатальный период с синдрома угнетения и миоклонических приступов, гепатоспленомегалия и дисметаболические изменения в мочевыводящей системе, а также противоречивые данные МРТ указывали на необходимость исключения наследственной болезни обмена. В связи с этим родителям было настойчиво рекомендовано продолжить генетическое обследование ребенка амбулаторно.

Через месяц после выписки пациент поступил в неврологическое отделение экстренно в связи с учащением приступов до 50–70 в сутки на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Наблюдались в течение 10–15 с фокальные миоклонии в мышцах лица справа, сопровождавшиеся криком ребенка, с дальнейшим присоединением тонического напряжения конечностей и единичных миоклоний в кистях длительностью до 20–30 с. В связи с нарушением сосания и глотания переведен на зондовое питание. Глоточные и нёбные рефлексы очень низкие. После пребывания в течение суток в реанимационном отделении и увеличения дозы антиконвульсантов (окскарбазепин 64 мг/кг/сут, леветирacetам 61 мг/кг/сут) частоту приступов удалось уменьшить до единичных в сутки.

По рекомендации неврологов 20.04.2017 консультирован генетиком в г. Москве («Геномед») по видеосвязи.

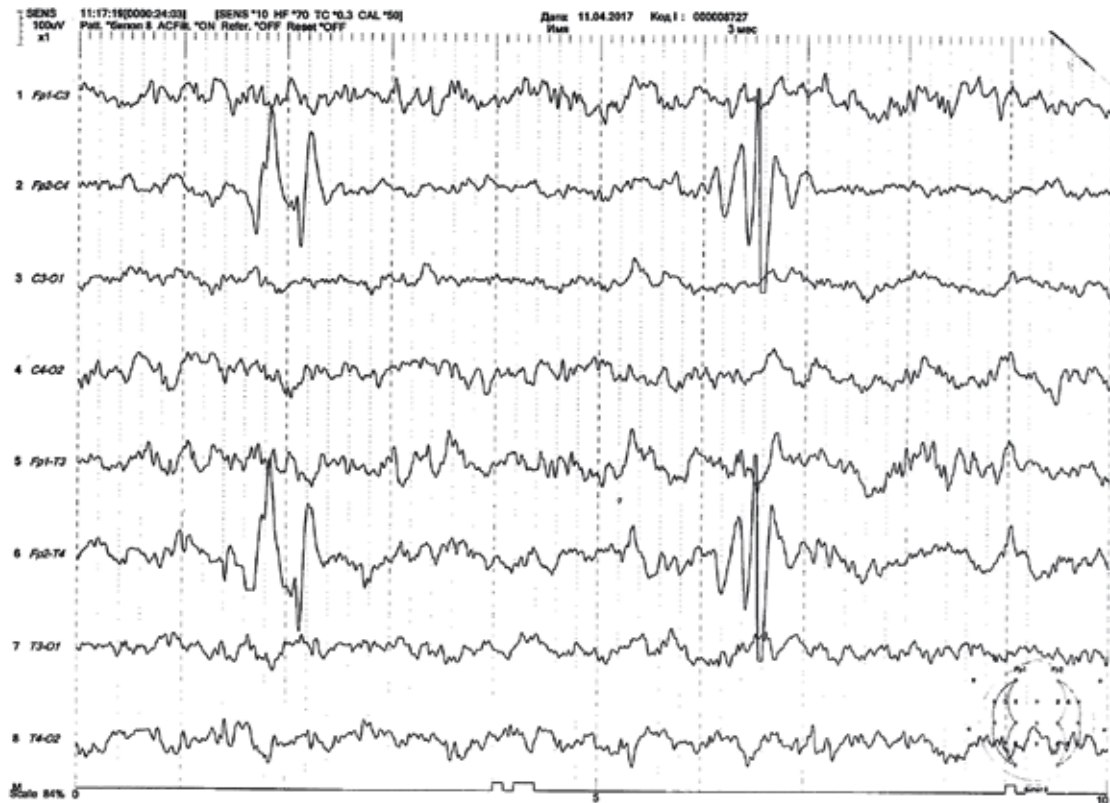


Рис. 5. Пациент Э.У., 5 мес, электроэнцефалография: регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой лобной области
 Fig. 5. Patient E.U., 5 months, electroencephalography: regional epileptiform activity is recorded in the right frontal region

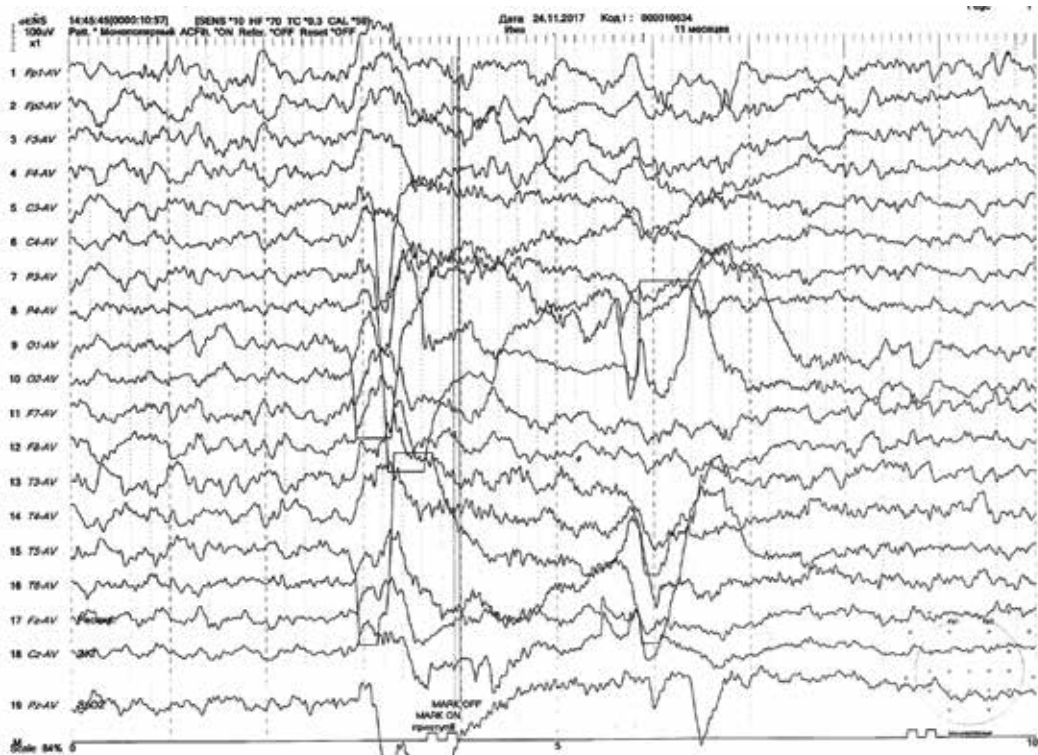


Рис. 6. Пациент Э.У., 11 мес, электроэнцефалография: паттерн тонического сгибательного спазма с парциальным компонентом (адверсия головы вправо)
 Fig. 6. Patient E.U., 11 months, electroencephalography: a pattern of tonic flexion spasm with a partial component (adversion of the head to right)

Дифференциальный диагноз проводился между моногенной формой врожденного порока развития головного мозга и наследственной болезнью, сопровождающимся эпилепсией. 31.05.2017 сдана кровь для проведения секвенирования ДНК с использованием панели «Наследственные эпилепсии». По результатам анализа в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» 22.09.2017 выявлена гомозиготная мутация в экзоне 6 гена *MOS2*, приводящая к делеции аминокислоты в позиции 158 белка, ранее описанная у пациентов с дефицитом кофактора молибдена (OMIM: 252160).

Пациент вновь поступил в отделение в ноябре 2017 г. в возрасте 11 мес в связи с учащением эпилептических приступов до десятков в сутки. Наблюдались одиночные тонические сгибательные спазмы с вытягиванием головы и конечностей вперед и иногда адверсией глаз влево или вправо, а также импульсивные вздрагивания.

Объективный статус (рис. 3б): голова микроцефальной формы, 41 см в окружности. За предметами не следит. Периодическое сходящееся косоглазие. При тракции за руки не подтягивается, голову не держит, не переворачивается. Тонус мышц повышен по спастическому типу. Сухожильные рефлексы высокие, патологические рефлексы с двух сторон. Кормление через зонд.

При проведении ЭЭГ 24.11.2017 на фоне приема окскарбазепина в дозе 51,4 мг/кг/сут и левитирацетам 57 мг/кг/сут в состоянии бодрствования 10 раз зарегистрирована иктальная эпилептическая активность в виде паттерна эпилептического спазма (рис. 6), клинически сопровождавшаяся тоническими флексорными спазмами, преимущественно симметричными, но дважды с адверсией головы вправо. При увеличении дозы антиконвульсантов удалось добиться урежения приступов. Выписан с рекомендацией принимать окскарбазепин в дозе 60 мг/кг/сут и левитирацетам 76 мг/кг/сут, при учащении приступов рассмотреть вопрос о назначении нитразепама.

Данное наблюдение демонстрирует сложность правильной диагностики редкой наследственной болезни обмена — дефицита кофактора молибдена. Клиническая картина и данные нейровизуализации в целом не противоречили диагнозу врожденного порока или перинатального поражения головного мозга, и только «генетическая настороженность» неврологов и лабораторное подтверждение с помощью секвенирования ДНК дали возможность установить правильный диагноз и избежать повторного рождения больного сибса в данной семье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Edwards M., Roeper J., Allgood C. et al. Investigation of molybdenum cofactor deficiency due to *MOS2* deficiency in a newborn baby. *Meta Gene* 2015;3:43–9. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.12.003.
2. Higuchi R., Sugimoto T., Tamura A. et al. Early features in neuroimaging of two siblings with molybdenum cofactor deficiency. *Pediatrics* 2014;133:e267–71. DOI: 10.1542/peds.2013-0935.
3. Hitzert M.M., Bos A.F., Bergman K.A. et al. Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP. *Pediatrics* 2012;130:e1005–10. DOI: 10.1542/peds.2011-3330.
4. Johnson J.L., Duran M. Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. Eds.: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. New York: McGraw-Hill, 2001. Pp. 3163–3177. DOI: 10.1036/ommbid.157.
5. Johnson J.L. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. *Prenatal Diagn* 2003;23:6–8. DOI: 10.1002/pd.505.
6. Nagappa M., Bindu P.S., Taly A.B. et al. Child Neurology: Molybdenum cofactor deficiency. *Neurology* 2015;85(8):e175–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002194.
7. Topcu M., Coskun T., Haliloglu G. et al. Molybdenum cofactor deficiency: report of three cases presenting as hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Child Neurol* 2001;16(4):264–70. DOI: 10.1177/088307380101600406.
8. Vijayakumar K., Gunny R., Grunewald S. et al. Clinical neuroimaging features and outcome in molybdenum cofactor deficiency. *Pediatr Neurol* 2011;45:246–52. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.06.006.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Г. Малов/A.G. Malov: <https://orcid.org/0000-0002-2946-9158>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 11.03.2018. Принята к публикации: 20.03.2019.

Article received: 11.03.2018. Accepted for publication: 20.03.2019.

Редкий клинический случай синдрома Коэна и ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (тип 52) у 2-летней девочки

А.С. Ольшанская¹, А.В. Дюжакова¹, Н.А. Шнайдер², Д.В. Дмитренко¹

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Контакты: Анна Сергеевна Ольшанская annaolsh@mail.ru

Авторами представлены краткий обзор отечественной и зарубежной литературы и клиническое наблюдение девочки с редким моногенным заболеванием – синдромом Коэна и ранней младенческой эпилептической энцефалопатией. Проанализированы проблемы дифференциальной диагностики синдрома Коэна и других нейроокулокожных заболеваний.

Ключевые слова: синдром Коэна, младенческая эпилептическая энцефалопатия, нейроокулокожные синдромы, дифференциальная диагностика

Для цитирования: Ольшанская А.С., Дюжакова А.В., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. Редкий клинический случай синдрома Коэна и ранней младенческой эпилептической энцефалопатии (тип 52) у 2-летней девочки. *Русский журнал детской неврологии* 2019;14(2):35–41.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-35-41

A RARE CASE OF COHEN SYNDROME AND EARLY INFANTILE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY (TYPE 52) IN TWO-YEAR-OLD GIRL

A.S. Olshanskaya¹, A.V. Dyuzhakova¹, N.A. Shnayder², D.V. Dmitrenko¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

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

The authors presented short review of Russian and foreign literature and clinical case of the girl with a rare monogenic disease Cohen syndrome and early infantile epileptic encephalopathy. Problems of differential diagnosis of Cohen syndrome with other neuro-oculocutaneous diseases are analyzed.

Key words: Cohen syndrome, infantile epileptic encephalopathy, neuro-oculocutaneous syndromes, differential diagnosis

For citation: Olshanskaya A.S., Dyuzhakova A.V., Shnayder N.A., Dmitrenko D.V. A rare case of Cohen syndrome and early infantile epileptic encephalopathy (type 52) in two-year-old girl. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(2):35–41.

Введение

Синдром Коэна – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением центральной нервной системы (ЦНС) и органа зрения, ожирением и деформацией костей. Заболевание обусловлено мутацией в гене *COH1 (VPS13B)*, который расположен на коротком плече хромосомы 8 в локусе 8q22 (OMIM: 216550) [10].

Уровень заболеваемости синдрома Коэна оценить сложно, так как в большинстве стран описаны лишь единичные случаи и заболевание считается редким. Всего в литературе описано не более 200 пациентов с синдромом Коэна, большая часть из которых проживают в Финляндии, Великобритании и поселении амишей в США [2, 5, 11]. К недооценке истинной

встречаемости данной патологии также может приводить выраженный меж- и внутрисемейный клинический полиморфизм, затрудняющий ее диагностику (см. таблицу).

Впервые синдром был описан М. Cohen и соавт. в 1973 г. У пациентов были отмечены мышечная гипотония, туловищный тип ожирения, умственная отсталость, дисморфии лица и конечностей, аномалии органа зрения [1]. Однако на сегодняшний день клинические проявления синдрома Коэна характеризуются большей вариабельностью и мультисистемностью. Наиболее часто встречаются поражения органа зрения, ЦНС, опорно-двигательного аппарата, челюстно-лицевой дисморфизм, гематологические нарушения [18].

Клинические проявления синдрома Коэна

Clinical manifestations of Cohen syndrome

Орган/система Organ/system	Характер поражения Type of lesions
Центральная нервная система Central nervous system	Микроцефалия, cerebellарная гипоплазия, увеличение мозолистого тела, умственная отсталость, задержка речевого развития Microcephaly, cerebellar hypoplasia, enlarged corpus callosum, mental retardation, speech delay
Челюстно-лицевая система Maxillofacial area	Укороченный филтрум, гипоплазия верхней челюсти, макродонтия центральных зубов, открытый рот, «готическое» нёбо, выступающая переносица, закругленный кончик носа в виде клюва Shortened philtrum, maxillary hypoplasia, macrodontia of the central teeth, open mouth, high-arched palate, prominent root of the nose, beak-shaped nose
Лор-органы ENT organs	Ларингомалация, ларингеальный стеноз, стеноз голосовых связок, сенсоневральная тугоухость Laryngomalacia, laryngeal stenosis, vocal cord stenosis, sensorineural hearing loss
Орган зрения Eyes	Миндалевидный, антимонголоидный разрез глаз, волнообразная форма верхнего века, птоз, хориоретинальная дистрофия, прогрессирующая миопия, макулопатия по типу «бычьего глаза», никталопия, пигментный ретинит, катаракта, атрофия зрительного нерва, косоглазие, гипертелоризм Almond-shaped eyes, antimongoloid slant, wave-shaped upper eyelid, ptosis, chorioretinal degeneration, progressive myopia, bull's eye maculopathy, nyctalopia, retinitis pigmentosa, cataract, optic nerve atrophy, strabismus, hypertelorism
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Пролапс митрального клапана, васкулопатия (тромбозы церебральных сосудов) Mitral valve prolapse, vasculopathy (cerebral vascular thrombosis)
Позвоночник Spine	Поясничный лордоз, грудной сколиоз Lumbar lordosis, thoracic scoliosis
Кожа, волосы Skin, hair	Гиперэластичность кожи, длинные толстые ресницы, густые толстые волосы на голове и бровях, синофриз, повышенная чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам, инфекции кожи, поперечная ладонная складка Hyperelastic skin, long thick eyelashes, thick hair, bushy eyebrows, synophrys, increased UV-sensitivity of the skin, skin infections, transverse palmar crease
Скелетно-мышечная система Musculoskeletal system	Узкие руки, укорочение пястных костей, узкие ноги, укорочение плюсневых костей, невысокий рост, мышечная гипотония, сандалевидная щель, вальгусная стопа, гипермобильность суставов Narrow hands and feet, shortened metacarpals and metatarsals, short stature, muscular hypotonia, sandal gap, valgus foot, joint hypermobility
Эндокринная система Endocrine system	Задержка полового созревания, дефицит соматотропного гормона, туловищный тип ожирения, снижение толерантности к глюкозе Delayed puberty, growth hormone deficiency, central obesity, impaired glucose tolerance
Кровь Blood	Лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения Leukopenia, neutropenia, granulocytopenia, thrombocytopenia
Мочевыделительная система Urinary system	Ацидурия Aciduria

Ген *COH1* был впервые картирован в 1994 г. финскими исследователями, но только в 2003 г. в Финляндии была установлена связь этого гена с синдромом Коэна [10, 17]. Описано более 22 ответственных мутаций, включающих нонсенс-, миссенс-, индел-мутации и мутации сайта сплайсинга. Ген *COH1* отвечает за синтез белка периферической мембраны VPS13B, который обеспечивает целостность аппарата Гольджи, играет существенную роль в регуляции везикулярного транспорта, внутриклеточной сортировки

белков и гликозилировании [13]. Экспрессионный анализ показал максимальный уровень экспрессии VPS13B в нейронах коры головного мозга [15]. В экспериментах сниженная экспрессия белка приводит к уменьшению количества нейронов в культуре клеток гиппокампа, что может объяснить эпилептические приступы и умственную отсталость при синдроме Коэна, а нарушения гликозилирования могут являться причиной аномального распределения подкожного жира [1]. Поражение органов зрения (см. таблицу)



Рис. 1. Дистрофия сетчатки по типу «бычьего глаза» при синдроме Коэна
 Fig. 1. Bull's-eye macular dystrophy in patients with Cohen syndrome

встречается у всех описанных пациентов с синдромом Коэна. Миопия и прогрессирующая пигментная ретинопатия — самые частые глазные аномалии. Миопия, как правило, развивается в возрасте от 5 лет и со временем достигает высокой степени (более 7 диоптрий) [4]. Нарушение адаптации к темноте, ночная слепота (никталопия) чаще всего регистрируются после 7 лет. Кроме того, возможно развитие таких нарушений, как дистрофия сетчатки, катаракта, деструкция стекловидного тела, атрофия зрительного нерва, астигматизм, колобома радужки, врожденный птоз века [16]. Дистрофия сетчатки заметно прогрессирует по степени тяжести с течением времени, у многих пациентов развивается макулопатия, напоминающая бычий глаз (рис. 1) [9].

Поражение ЦНС при синдроме Коэна наиболее часто представлено микроцефалией, задержкой психического и речевого развития. Для большинства пациентов старше 5 лет характерна электроэнцефалограмма без признаков эпилептиформной активности, однако возможно развитие эпилепсии, требующей назначения антиэпилептической терапии [8]. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у части больных выявлено увеличение размеров мозолистого тела [6].

У младенцев с синдромом Коэна часто возникают проблемы с кормлением и дыханием в первые дни жизни, вероятно, связанные с мышечной гипотонией, которая присутствует у всех детей в возрасте до 1 года и, по-видимому, со временем регрессирует независимо от проводимого лечения. Механизм мышечной гипотонии неизвестен, однако предполагается, что она является следствием поражения ЦНС [6].

Черепно-лицевые аномалии обычно включают толстые волосы на голове и бровях, пышные длинные

ресницы, косые глазные щели (миндалевидные глаза), косоглазие, закругленный кончик носа (нос в виде клюва), гладкую или укороченную область между носом и верхней губой (укороченный фильтр), гипоплазию верхней челюсти и макродентию центральных зубов. Сочетание последних 3 признаков нередко приводит к приоткрытию рта, несмотря на полное смыкание челюстей [4, 14]. Верхние и нижние конечности у пациентов с синдромом Коэна, как правило, узкие, непропорционально длинные, пальцы кистей тонкие. Отмечаются гиперподвижность суставов рук, ног, сандалевидная щель на стопах, поперечная ладонная складка. После полового созревания у некоторых детей развивается кифосколиоз [7]. Помимо этого, во время пубертата у пациентов скачкообразно нарастает масса тела и развивается характерное туловищное ожирение [12]. Поражение кожи в целом не характерно для синдрома Коэна, однако командой дерматологов описаны 2 пациента с данным синдромом, у которых наблюдались диффузные гиперпигментированные пятна на коже по линиям Блашко [3].

Из лабораторных показателей часто отмечают нейтропению (более 70 %), которая приводит к частым рецидивирующим инфекционным заболеваниям [5]. Синдром Коэна устанавливается на основании клинических проявлений, но единых диагностических критериев на сегодняшний день не существует. Если клинические особенности являются неубедительными, идентификация биаллельных патогенных вариантов в гене *COH1* при молекулярно-генетическом тестировании подтверждает диагноз [18]. Дифференциальная диагностика синдрома Коэна проводится с синдромами Прадера—Вилли, Барде—Бидля, Альстрема, Ангельмана, Марфана, Сотоса, а также с нейрофиброматозом, синдромом кошачьего крика.

Общее состояние здоровья пациентов, как правило, хорошее, и, несмотря на то что у большинства из них имеется нейтропения и есть риск развития тяжелых инфекций, госпитализации происходят редко. Пациенты могут жить дома или в специальных учреждениях, но во взрослом возрасте они будут нуждаться в надзоре и помощи в быту. Что касается длительности их жизни, на сегодняшний день неизвестно ни одного случая ранней смерти.

Представляем клинический случай синдрома Коэна с неблагоприятным течением у девочки 2 лет.

Клинический случай

Пациентка А., 2 лет, в ноябре 2016 г. впервые консультирована неврологом неврологического центра Университетской клиники (НЦ УК) с жалобами (со слов родителей) на частые подергивания мышц конечностей и туловища в период бодрствования с падением при нарушении равновесия; ежедневные фебрильные и афебрильные тонико-клонические приступы вариabельной

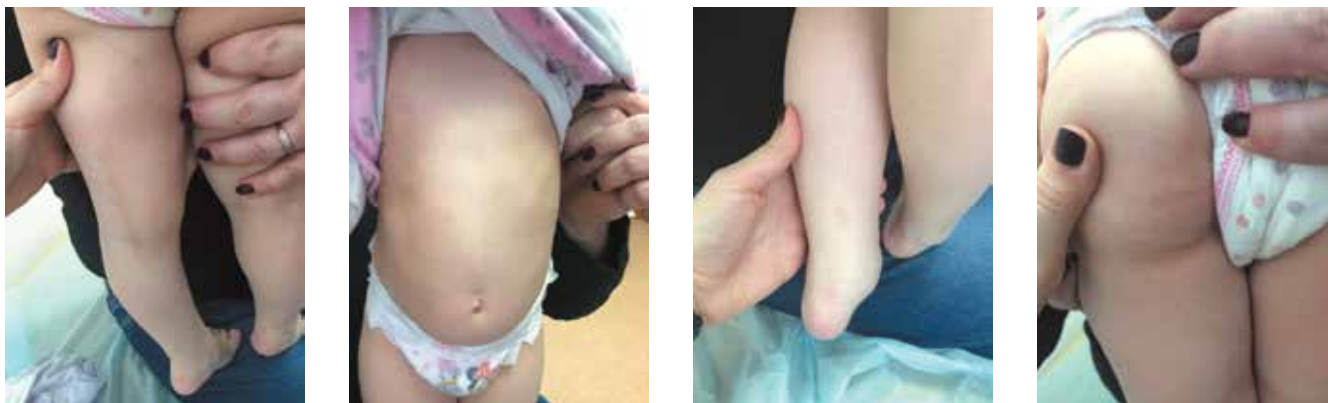


Рис. 2. Поражение кожи и туловищный тип ожирения у 2-летней пациентки А. с синдромом Коэна. Фотографии сделаны авторами, объяснение в тексте

Fig. 2. Skin lesions and central obesity in a 2-year-old female patient with Cohen syndrome. Photos were taken by the authors; explanations are provided in the text

продолжительности с нарастанием частоты и длительности в течение последних полутора лет до 20–30 мин (с тенденцией к статусному течению); приступы с кратковременным нарушением контакта ребенка с окружающими и заведением глаз вверх; диффузную мышечную гипотонию с пошатыванием при ходьбе и при вертикализации, хотя девочка может самостоятельно садиться, вставать и ходить; негрубую задержку речевого развития; появление затруднения дыхания во время пробуждения от ночного сна. Из анамнеза: девочка (пробанд) – 2-й ребенок у матери, рождена от 2-го брака, имеет старшую сестру (сибса) от 1-го брака матери, клинически здоровую (18 лет). Сибс имеет пятна гиперпигментации на коже с рождения. Пробанд рождена в возрасте матери 36 лет, течение беременности без особенностей. Родоразрешение путем кесарева сечения на сроке гестации 39 нед по показаниям со стороны матери. До 5 мес развивалась по возрасту, после вакцинации адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной через несколько дней неоднократно отмечалось увеличение температуры тела до 37,2 °С с развитием генерализованного судорожного приступа без апноэ продолжительностью от 5 до 10 мин. После повторного приступа, верифицированного фельдшером скорой медицинской помощи, госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии педиатрического стационара, но на 2-е сутки госпитализации переведена в инфекционное отделение, где получала антибиотикотерапию, иммуномодулирующую терапию, антипиретики. После выписки из стационара приступы рецидивировали, несмотря на прием антиконвульсантов (вальпроат). В связи с рецидивирующим характером приступов менялась антиэпилептическая терапия под контролем невролога-эпилептолога. В этом же году в ходе обследования в условиях детской больницы Федерального медико-биологического агентства России (г. Москва) пациентке впервые проведена МРТ головного мозга, по результатам которой структурных изменений не выявлено. Ухудшение

состояния девочки родители отмечали с августа 2016 г. в виде учащения приступов до 1 раза в 2 нед с увеличением их продолжительности до 30 мин и более, как фебрильных, так и афебрильных, с частыми введениями раствора диазепама внутримышечно. Пациентка консультирована генетиком Красноярского медико-генетического центра, заподозрен нейрофиброматоз 1-го типа в связи с наличием у ребенка на коже правой ноги и ягодице пятен гиперпигментации.

При осмотре: состояние ребенка удовлетворительное, девочка спокойна, любознательна, интересуется игрушками. Походка неустойчивая, раскачивающаяся, в положении стоя покачивается, использует дополнительные точки опоры, опираясь руками об окружающие предметы, поясничный лордоз усилен, несколько выступающий вперед живот. Лепечет, но речь невнятная из-за дизартрии. На коже левого бедра имеется крупное пятно гиперпигментации с четкими неровными краями размером 17 × 8 см, на коже левой голени и ягодицы – 2 мелких пятна такого же характера размером 1,0 × 0,7 см и 0,5 × 0,7 см, на передней брюшной стенке – единичное крупное депигментированное пятно с нечеткими неровными краями размером 15 × 9 см (рис. 2).

Гипертелоризм, дыхание через приоткрытый рот, нижняя челюсть в вертикальном и горизонтальном положении ребенка слегка отвисает, нарушение роста зубов с диастемами, крупные передние резцы, негрубая одутловатость лица без четкого гарголизма. За молоточком следит, недоведение глаз вверх, легкая асимметрия глазных щелей за счет уменьшения слева. Нижняя лицевая диплегия, рот приоткрыт, мягкое нёбо и язык гипотоничны, глоточные рефлексы снижены с обеих сторон. Миопатоподобная походка, мышечный тонус гипотоничный в мышцах конечностей и аксиальной мускулатуре, мышечная сила негрубо диффузно снижена, преимущественно на уровне дистальных отделов верхних и нижних конечностей. Рефлексы с верхних конечностей снижены, ахилловы несколько повышены с обеих сторон.



Рис. 3. Электроэнцефалограмма 2-летней пациентки А. с синдромом Коэна
Fig. 3. Electroencephalogram of a 2-year-old female patient with Cohen syndrome

Походка неустойчивая из-за мышечной гипотонии. Расстройств чувствительности не выявлено. Менингеальных знаков нет.

Высокоразрешающая МРТ головного мозга: характерных признаков нейрофиброматоза 1-го типа не выявлено.

Электроэнцефалография: зарегистрирован паттерн диффузной пик-волновой активности (рис. 3).

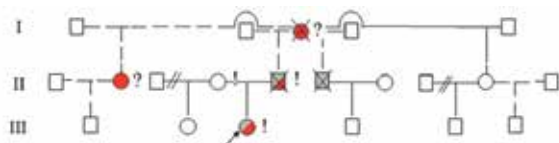
Эхокардиография: дополнительная хорда в полости левого желудочка, трикуспидальная регургитация I степени, регургитация на клапане легочного ствола приклапанная, патологических потоков не зарегистрировано.

Пациентка и ее родители дополнительно проконсультированы по протоколу наследственных нейроокулологических синдромов офтальмологом НЦ УК. Объективно оба глаза: веки без нарушений, края не утолщены. Патологического отделяемого нет. Конъюнктивы век, глазного яблока бледно-розовая, спокойная. Роговица сферическая прозрачная, блестящая. Радужка в цвете не изменена, без нарушений. Передняя камера средней глубины, равномерная, влага прозрачная. Зрачок в центре, реакция на свет живая, равномерная. Хрусталик и стекловидное тело прозрачные. Глазное дно обоих глаз: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, сосудистый пучок в центре. Ход и калибр сосудов не изменены, вены полнокровные. В макулярной области и по периферии без очагов. В ходе офтальмологического осмотра родителей пациентки патологии со стороны глаз не выявлено.

Дополнительно осмотрена кожа родителей. У отца пробанда выявлены единичные пятна гиперпигментации. Наибольшее пятно выявлено в паховой области и в области мошонки, линейного характера, с зонами светлой кожи между линейными пятнами гиперпигментации, размером 3,0 × 1,7 см. На коже спины в области правой лопатки единичное пятно гиперпигментации, овальной формы с четкими ровными границами, размером 2,5 × 2,0 см.

Данные анамнеза, клинического исследования (нервная система, кожа, органы зрения), нейрорадиологического (МРТ) и нейрофизиологического (видеоэлектроэнцефалографический мониторинг) исследований позволили усомниться в правомочности диагноза нейрофиброматоза 1-го типа и послужили показанием к проведению ДНК-диагностики (секвенирование экзома), которая была выполнена в лаборатории «Геномед» (г. Москва). Забор крови на исследование был осуществлен 15.12.2016, результаты исследования представлены 01.05.2017. По данным ДНК-диагностики у девочки уточнен клинический диагноз эпилепсии, которая в настоящем клиническом случае имеет полигенную этиологию и обусловлена мутацией гена *SCN1B* на хромосоме 19 (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия, тип 52, OMIM: 617350), а также гена *SOX1* на хромосоме 8 (синдром Коэна, OMIM: 216550), что являетсяотягощающим фактором и объясняет фармакорезистентность эпилепсии у пациентки. Диффузная мышечная гипотония также является характерным симптомом для обоих выявленных моногенных заболеваний у ребенка и объясняет развитие миопатоподобного синдрома. Выявленная мутация гена *SCN1B* на хромосоме 19 не только приводит к нестабильности возбудимости мембраны нейронов, что служит причиной фебрильных и афебрильных эпилептических приступов у ребенка, но и является причиной нестабильности возбудимости клеток проводящей системы сердца, включая семейную фибрилляцию предсердий и синдром Бругада. В связи с этим при повторной консультации в НЦ УК дополнительно уточнен семейный анамнез пациентки по нарушению ритма сердца и случаям внезапной смерти в родословной.

Бабушка пробанда по отцовской линии умерла в возрасте 50 лет, страдала сахарным диабетом 2-го типа, но умерла внезапно; имела 4 детей, рожденных от разных мужчин. У ее старшей дочери (41-летней тети пробанда



? – вероятное носительство мутации гена *SNC1B*/probable carrier of the *SNC1B* gene mutation
! – осмотрена неврологом и офтальмологом неврологического центра Университетской клиники/examined by a neurologist and an ophthalmologist of the Neurological Center at the University Clinic

- – синдром Коэна/Cohen syndrome
- – семейная фибрилляция предсердий/familial atrial fibrillation
- – пробанд/proband

Рис. 4. Схема родословной пробанда (пациентки А., 2 лет) с синдромом Коэна

Fig. 4. Pedigree chart of the proband (2-year-old female patient) with Cohen syndrome

по отцовской линии, старшей сестры отца пробанда) отмечается неуточненное заболевание сердца; она имеет 1 сына 23 лет. Отец пробанда, доступный для осмотра в 38 лет при первичной консультации в НЦ УК, – 2-й ребенок в семье, погиб в дорожно-транспортном происшествии при неуточненных обстоятельствах в возрасте 39 лет в период ожидания результатов ДНК-диагностики своей дочери. Со слов матери пробанда, при аутопсии у него отмечена выраженная гипотония миокарда: при взвешивании сердце было распластанным на весах, хотя видимых повреждений не отмечено (результаты гистологического исследования миокарда не представлены). Младший брат отца пробанда – 3-й ребенок в семье, внезапно погиб в дорожно-транспортном происшествии при неуточненных обстоятельствах в возрасте 33 лет; имеет 10-летнего сына. Младшая сестра отца пробанда – 4-й ребенок в семье, в настоящее время ей 27 лет, клинически здорова, имеет 2 сыновей (2 и 6 лет), рожденных от разных отцов. Все члены родословной ранее у кардиолога-аритмолога не наблюдались, мониторинговое электрокардиографии по Холтеру не проводилось. Схема родословной представлена на рис. 4.

Обсуждение

Таким образом, представленный клинический случай является уникальным, поскольку пробанд (2-летняя девочка с фармакорезистентной эпилепсией с фебрильными и афебрильными приступами и диффузной мышечной гипотонией) имеет 2 моногенных

заболевания, что ранее не описывалось в доступной отечественной и зарубежной литературе. Кроме того, обращает на себя внимание весьма вариабельный клинический фенотип моногенных заболеваний, наследуемых от отца пробанда. Так, бабушка, отец и дядя пробанда, высоковероятно являющиеся носителями мутации гена *SCN1B*, не имели эпилептических приступов, однако погибли от внезапной сердечной смерти. Отец пробанда также, вероятно, имел более мягкое течение синдрома Коэна по сравнению с таковым у своей дочери (пробанда). Имея негрубые челюстно-лицевые аномалии, туловищный тип ожирения и поражение кожи, но не имея клинически значимой мышечной гипотонии скелетной мускулатуры и поражения органов зрения, мужчина регулярно проходил медицинский осмотр, поскольку на момент первичной консультации в НЦ УК являлся военнослужащим.

Выявленная у пробанда патология характеризуется тяжелым течением и требует комплексного подхода к терапии и динамическому наблюдению мультидисциплинарной бригадой специалистов, включая невролога-эпилептолога, офтальмолога, эндокринолога, кардиолога-аритмолога, ортопеда, гематолога, дерматолога, оториноларинголога. Учитывая клинический полиморфизм синдрома Коэна, который нередко затрудняет его диагностику, для уточнения семейного характера передачи заболевания всем родственникам группы риска необходимо дополнительно провести молекулярно-генетическое исследование (методом прямого секвенирования) для поиска мутации в соответствующем гене *COH1*. Все члены родословной группы риска по синдрому внезапной сердечной смерти и их дети (III поколение) нуждаются в комплексном обследовании у кардиолога-аритмолога и проведении ДНК-диагностики для исключения носительства мутаций в гене *SCN1B*.

Выводы

Дифференциальная диагностика и наблюдение пациентов с нейроокулокожными синдромами в повседневной клинической практике невролога, офтальмолога, дерматолога являются сложной междисциплинарной проблемой, в решение которой существенный вклад вносят быстро развивающаяся медицинская генетика и все более широкое внедрение новых молекулярных методов диагностики моногенных заболеваний человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левченко О.А., Зинченко Р.А., Лавров А.В. Семейный случай синдрома Коэна: клиническое наблюдение. Вестник РГМУ 2017;4:37–41. DOI: 10.24075/brsmu.2017-04-06. [Levchenko O.A., Zinchenko R.A., Lavrov A.V. Familial case of Cohen syndrome: a case report. Vestnik RGMU = Bulletin of Russian State Medical University 2017;4:37–41. (In Russ.).]
2. Balikova I., Lehesjoki A.E., de Ravel T.J. et al. Deletions in the VPS13B (*COH1*)

- gene as a cause of Cohen syndrome. *Hum Mutat* 2009;30(9):845–54. DOI: 10.1002/humu.21065.
3. Caputo R., Tadini G. Cohen's syndrome. In: *Atlas of genodermatoses*. London, New York: Taylor and Francis, 2006. Pp. 650–653.
 4. Chandler K.E., Kidd A., Al-Gazali L. et al. Diagnostic criteria, clinical characteristics, and natural history of Cohen syndrome. *J Med Genet* 2003;40(4):233–41. DOI: 10.1136/jmg.40.4.233.
 5. Falk M.J., Feiler H.S., Neilson D.E. et al. Cohen syndrome in the Ohio Amish. *Am J Med Genet Part A* 2004;128(1):23–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.30033.
 6. Kivitie-Kallio S., Autti T., Salonen O. et al. MRI of the brain in the Cohen syndrome: a relatively large corpus callosum in patients with mental retardation and microcephaly. *Neuropediatrics* 1998;29(6):298–301. DOI: 10.1055/s-2007-973581.
 7. Kivitie-Kallio S., Eronen M., Lipsanen-Nyman M. et al. Cohen syndrome: evaluation of its cardiac, endocrine and radiological features. *Clin Genet* 1999;56(1):41–9. DOI: 10.1034/j.1399-0004.1999.560106.
 8. Kivitie-Kallio S., Larsen A., Kajasto K. et al. Neurological and psychological findings in patients with Cohen syndrome: a study of 18 patients aged 11 months to 57 years. *Neuropediatrics* 1999;30(4):181–9. DOI: 10.1055/s-2007-973488.
 9. Kivitie-Kallio S., Summanen P., Raitta C. et al. Ophthalmologic findings in Cohen syndrome: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 2000;107(9):1737–45. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00279-7.
 10. Kolehmainen J., Black G.C., Saarinen A. et al. Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, *COH1*, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *Am J Hum Genet* 2003;72(6):1359–69. DOI: 10.1086/375454.
 11. Kolehmainen J., Wilkinson R., Lehesjoki A.E. et al. Delineation of Cohen syndrome following a large-scale genotype-phenotype screen. *Am J Hum Genet* 2004;75(1):122–7. DOI: 10.1086/422197.
 12. Peeters K., Willekens D., Steyaert J. et al. The long term evolution of 6 adult patients with Cohen syndrome and their behavioral characteristics. *Genet Couns* 2008;19(1):1–14.
 13. Rejeb I., Jilani H., Elaribi Y. et al. First case report of Cohen syndrome in the Tunisian population caused by *VPS13B* mutations. *BMC Med Geent* 2017;18(1):134–9. DOI: 10.1186/s12881-017-0493-5.
 14. Seifert W., Holder-Espinasse M., Spranger S. et al. Mutational spectrum of *COH1* and clinical heterogeneity in Cohen syndrome. *J Med Genet* 2006;43(5):e22. DOI: 10.1136/jmg.2005.039867
 15. Seifert W., Kühnisch J., Maritzen T. Cohen syndrome-associated protein, *COH1*, is a novel, giant Golgi matrix protein required for Golgi integrity. *J Biol Chem* 2011;286(43):37665–75. DOI: 10.1074/jbc.M111.267971.
 16. Taban M., Memoracion-Peralta D.S., Wang H. et al. Cohen syndrome: report of nine cases and review of the literature, with emphasis on ophthalmic features. *J AAPOS* 2007;11(5):431–7. DOI: 10.1016/j.jaapos.2007.01.118.
 17. Tahvanainen E., Norio R., Karila E. et al. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. *Nat Genet* 1994;7(2):201–4. DOI: 10.1038/ng0694-201.
 18. Wang H., Falk M.J., Wensel C. et al. Cohen syndrome. In: *GeneReviews*®. Eds.: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H. et al. Seattle: University of Washington, Seattle, 1993–2017.

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

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Синдром Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна: клинический случай

Н.Г. Люкшина

ООО «МИДЕАЛ»; Россия, 445020 Тольятти, ул. Ленинградская, 43

Контакты: Наталья Геннадьевна Люкшина neurologist@yandex.ru

Синдром Питта–Хопкинса – редкое генетическое заболевание, причиной которого является молекулярный вариант гена *TCF4*, вовлеченного в эмбриологическую дифференциацию нейронов. Синдром характеризуется специфическим лицевым дисморфизмом, задержкой психомоторного развития, аутистическим поведением и интеллектуальными нарушениями. К другим ассоциированным с этим заболеванием признакам относятся ранняя миопия, судороги, запоры, а также эпизоды гипервентиляции и апноэ. Авторами представлен клинический случай пациентки с молекулярно подтвержденным вариантом *TCF4*. Особенностью данного случая является ранее неописанное сочетание синдрома Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна.

Ключевые слова: задержка развития, аутизм, интеллектуальные нарушения, эпилепсия, генетика, офтальмология, поведение

Для цитирования: Люкшина Н.Г. Синдром Питта–Хопкинса с синдромом электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна: клинический случай. *Русский журнал детской неврологии* 2019;14(2):42–8.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-42-48

PITT–HOPKINS SYNDROME WITH ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS IN SLOW-WAVE SLEEP: A CASE REPORT

N.G. Lyukshina

MIDEAL LLC, 43 Leningradskaya St., Tolyatti 445020, Russia

Pitt–Hopkins syndrome is rare genetic disorder caused by a molecular variant of TCF4 which is involved in embryologic neuronal differentiation. The syndrome is characterized by specific facial dysmorphism, psychomotor delay, autistic behavior and intellectual disability. Other associated features include early-onset myopia, seizures, constipation and hyperventilation–apneic spells. We introduced a clinical case of the patient with molecularly confirmed TCF4 variant and previously undescribed combination with syndrome of the electrical status epilepticus during sleep.

Key words: developmental delay, autism, intellectual disability, epilepsy, genetics, ophthalmology, behavior

For citation: Lyukshina N.G. Pitt–Hopkins syndrome with electrical status epilepticus in slow-wave sleep: a case report. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(2):42–8.

Введение

Синдром Питта–Хопкинса (OMIM: 610954) является редким наследственным заболеванием с поражением нервной системы, связанным с патогенным вариантом гена *TCF4*, расположенного на хромосоме 18q21.2 [1, 4, 16, 22]. Данный синдром впервые был описан в 1978 г. у 2 разных пациентов с похожими дисморфическими лицевыми признаками, задержкой психомоторного развития, пальцами, имеющими утолщенные подушечки, и патологическим дыхательным паттерном [11]. Ранее предполагалось, что заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, а в 2007 г. был описан ген *TCF4*, мутации которого являются причиной синдрома [1, 4, 22]. Транскрипционный фактор 4 – белок, который продуцирует ген

TCF4 – вовлечен в раннее развитие мозга и дифференцировку нейронов. Точная заболеваемость синдромом пока неизвестна. J.A. Rosenfeld и соавт. предположили, что его популяционная частота составляет от 1:34 000 до 1:41 000 на основании данных хромосомного микроматричного анализа, полученных из коммерческих лабораторий. Имеются сведения о не менее чем 500 подтвержденных случаях заболевания во всем мире [12, 16]. Данные случаи фенотипически напоминают некоторые другие наследственные синдромы, включая синдромы Ангельмана (OMIM: 105830), Ретта (OMIM: 312750), Мовата–Уилсона (OMIM: 235730) и ATRX (OMIM: 301040) [7, 15, 17, 19]. Молекулярный вариант в гене *TCF4* был выявлен у 2 % больных с клинически диагностированным синдромом Ангельмана

и у 1 из 81 пациента с клинически диагностированным синдромом Ретта [3, 18]. Кроме того, причиной развития данного аутосомно-рецессивного заболевания могут быть варианты в генах *CNTNAP2* и *NRXN1*, которые являются причиной Питта–Хопкинса-подобного синдрома 1 (OMIM: 610042) и Питта–Хопкинса-подобного синдрома 2 (OMIM: 614325). Данные пациенты клинически имели фенотип, похожий на таковой при синдроме Питта–Хопкинса, однако задержка двигательного развития у них была менее выражена.

Клинический фенотип синдрома Питта–Хопкинса

Для синдрома Питта–Хопкинса характерны лицевые дисморфии (у 89 % пациентов): приподнятые глазные щели, клювовидный нос, проминирующие ушные раковины, широкий рот с выраженным «луком Купидона», одиночная ладонная складка (у 60 %), фетальные пальцевые подушечки (у 45 %), постнатальная задержка роста (у 38 %), микроцефалия (у 59 %). Другие пальцевые аномалии включают синдактилию, полидактилию, а также сколиоз, урогенитальные мальформации. Данные признаки представлены на рис. 1. Во всех случаях имеют место интеллектуальные нарушения и задержка психомоторного развития, которая становится заметной уже на 1-м году жизни. Интеллектуальные нарушения варьируют от среднетяжелой до тяжелой интеллектуальной недостаточности. Также имеются нарушения сна, включая инсомнию, частые ночные пробуждения. Пациенты часто демонстрируют аутистическое поведение, приподнятое настроение, стереотипии, включая хлопанье руками, моющие движения рук, кружение, иногда может наблюдаться агрессия (примерно в 48 % случаев) [20].

Эпилептические приступы отмечены приблизительно у 38 % пациентов. Семиология достаточно вариабельна, включает как генерализованные

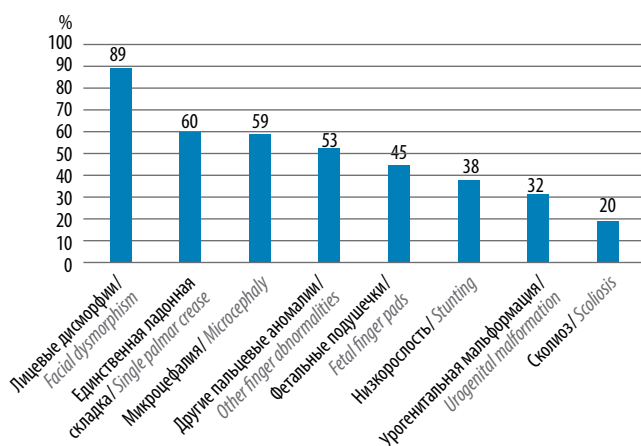


Рис. 1. Частота наиболее часто встречаемых дисморфий при синдроме Питта–Хопкинса
Fig. 1. Frequency of the most common dysmorphias in patients with Pitt–Hopkins syndrome

тонино-клонические судороги, так и атонические с фокальным началом, как с моторными, так и с немоторными проявлениями, реже описываются инфантильные спазмы [5, 7, 12, 14, 15, 18, 19]. Не существует специфической электроэнцефалографической (ЭЭГ) картины для данного синдрома. Эпилептические приступы в большинстве случаев не отличаются резистентностью к терапии, однако специфических антиэпилептических препаратов при данном заболевании также не существует. Выбор препарата основывается на существующих в настоящее время рекомендациях по ведению больных с эпилепсией.

Примерно в 50 % случаев отмечены пароксизмальные дыхательные паттерны гипервентиляции с последующим апноэ или без него, подобные описанным при синдромах Ретта и Жубера [10]. Обычно их описывают как кратковременные эпизоды тяжелого дыхания с последующим периодом задержки дыхания, иногда сопровождающиеся цианозом или потерей сознания. Начало дыхательных паттернов обычно приходится на раннее детство, в возрасте от 3 до 7 лет, данные состояния не имеют иктального коррелята на ЭЭГ. Патофизиология их остается неясной, но предполагается aberrантное нейрональное развитие в основе вегетативной регуляции или стволовых дыхательных центров [6]. Терапия данных состояний включает стабилизирующие настроение препараты, такие как нейролептики, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антиконвульсанты, а также ацетазоламид, которые могут оказывать положительный эффект на данный дыхательный паттерн.

На рис. 2 представлены наиболее частые неврологические нарушения и поведенческие особенности.

Ранняя миопия (54 %) и страбизм (49 %) описаны примерно у 50 % пациентов с синдромом Питта–Хопкинса и связаны с нарушением развития сетчатки.

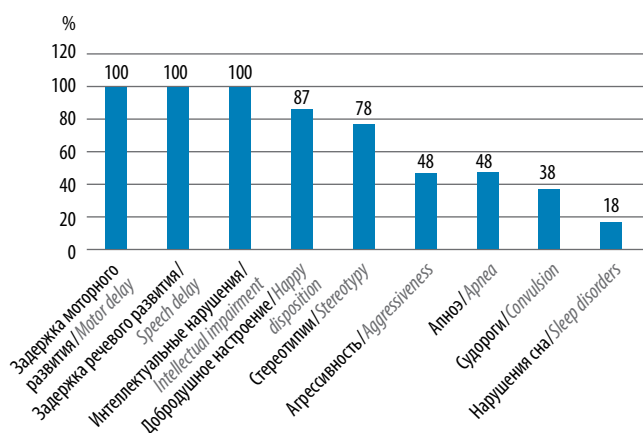


Рис. 2. Наиболее частые неврологические нарушения и поведенческие особенности при синдроме Питта–Хопкинса
Fig. 2. Most common neurological disorders and behavioral characteristics in patients with Pitt–Hopkins syndrome

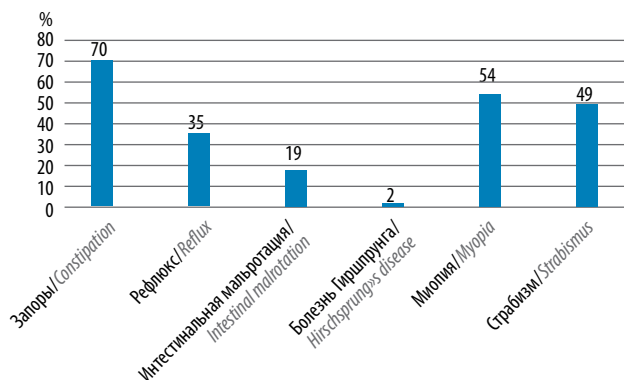


Рис. 3. Частота встречаемости наиболее распространенных гастроэнтерологических и офтальмологических нарушений при синдроме Питта–Хопкинса

Fig. 3. Frequency of the most common gastrointestinal and ophthalmic disorders in patients with Pitt–Hopkins syndrome

Также родители часто отмечают у детей проблему запоров (70 %), с частым началом в младенчестве. Запор может носить постоянный и тяжелый характер (в 2 % случаев диагностирована болезнь Гиршпрунга, в 19 % – синдром мальротации) [8, 13, 22]. На рис. 3 представлены наиболее частые гастроэнтерологические и офтальмологические проблемы при синдроме Питта–Хопкинса.

Изменения при нейровизуализации

Так как ген *TSC4* вовлечен в процесс нейрональной дифференцировки, грубых аномалий по данным магнитно-резонансной томографии не обнаруживалось. Наиболее часто выявляются дисплазия мозолистого тела и выбухание головок хвостатого ядра. Малые размеры гиппокампа, гиперинтенсивность в белом веществе височных долей, признаки демиелинизации, гипоплазия коры мозжечка и его червя также описаны в литературе [1, 2, 5, 12, 14].

Глобальная церебральная атрофия с расширением борозд коры большого мозга и вентрикуломегалия

также могут быть обнаружены у пациентов с синдромом Питта–Хопкинса.

Диагностическая шкала для синдрома Питта–Хопкинса

S. Whalen и соавт., G. Marangi и соавт. независимо друг от друга предложили диагностические шкалы для подсчета признаков с целью оценки вероятности наличия у пациента синдрома Питта–Хопкинса и решения вопроса о проведении генетического исследования на предмет наличия данного заболевания (см. таблицу) [9, 21].

Показатель, равный 15 баллам и более у детей старше 3 лет (10 баллам – у детей младше 3 лет) по шкале, предложенной S. Whalen и соавт., требует проведения тестирования на наличие синдрома Питта–Хопкинса. Показатель, равный 10 баллам и более из 16 возможных по шкале G. Marangi и соавт., позволяет рекомендовать генетическое обследование на наличие синдрома Питта–Хопкинса.

Представляем описание клинического случая наблюдаемой нами пациентки.

Клинический случай

Пациентка П.А., 2011 г.р. Перинатальный анамнез: ребенок от 3-й нормально протекавшей беременности, роды 3-и, плановое кесарево сечение (рубец на матке), масса тела при рождении 2940 г, длина тела 51 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Перинатальный период протекал на фоне конъюгационной желтухи. Развитие на 1-м году жизни по возрасту. Наследственный анамнез отягощен по эпилепсии – у брата по отцовской линии с детства эпилепсия, форма неизвестна.

Anamnesis morbi: в возрасте 2 лет у ребенка появились ночные фокальные тонико-клонические приступы с вовлечением одной половины тела (лицо, рука, нога справа или слева), затем присоединились приступы в виде нарушения сознания, учащенного моргания, заведения



Рис. 4. Фенотип пациентки П.А., 2011 г.р.

Fig. 4. Phenotype of patient P.A., born in 2011

Шкалы для диагностики синдрома Питта–Хопкинса, предложенные S. Whalen и соавт., G. Marangi и соавт.
Scales for Pitt–Hopkins syndrome diagnosis proposed by S. Whalen et al. and G. Marangi et al.

S. Whalen и соавт. S. Whalen et al.		G. Marangi и соавт. G. Marangi et al.	
Частые признаки Frequent signs	Балл Points	Частые признаки Frequent signs	Балл Points
Глубоко посаженные глаза Deep-set eyes	+1	Наличие средних или тяжелых интеллектуальных нарушений: Moderate to severe mental retardation:	+2
Протрузия средней и/или нижней части лица Protruding middle and/or lower face	+1	отсутствие речи; absent speech;	+2
Выраженный корень носа Broad nasal bridge	+1	тяжелые нарушения речи со словарным запасом из 10 слов/способность строить предложения из 2–3 слов severe speech impairment with more than 10 words vocabulary and/or capacity to form two- to three-word sentences	+1
Широкий/клювоподобный нос Wide/beaked nose	+1	Нормальные показатели роста при рождении Normal growth parameters at birth	+1
Раздутые ноздри Flaring nostrils	+1	Постнатальная микроцефалия или прогрессирующая задержка роста окружности головы Postnatal microcephaly or progressive slowing down of head circumference	+1
Большой рот Large mouth	+1	Эпилепсия/патологические нарушения на электроэнцефалограмме Epilepsy/EEG abnormalities	+1
Верхняя губа в виде «лука Купидона» Cupid’s bow upper lip	+1	Атаксия/моторная дискоординация Ataxia/motor incoordination	+1
Вывернутая нижняя губа Inverted lower lip	+1	Дыхательные нарушения: гипервентиляция или эпизоды апноэ Breathing anomalies: hyperventilation fits or apnea episodes	+1
Начало ходьбы позднее 3 лет или тяжелая задержка двигательного развития до 3 лет Walking >3 years/severe motor delay <3 years	+2	Нарушения по данным магнитно-резонансной томографии: гипоплазия мозолистого тела, вентрикуломегалия, атрофия задних отделов мозга Brain MRI abnormalities (corpus callosum hypoplasia, enlargement of ventricles, and cerebral atrophy of posterior parts of brain)	+1
Атактическая походка Ataxic gait	+1	Среднетяжелый или тяжелый запор Mild to severe constipation	+1
Отсутствие речи (или говорит менее 5 слов) Absent speech (or uses less than 5 words)	+2	Офтальмологические нарушения (страбизм, миопия, астигматизм) Ophthalmologic abnormalities (strabismus, myopia, and astigmatism)	+1
Стереотипии в руках/движения головой Stereotypic hand/head movements	+2	Типичные лицевые дисморфии Typical dysmorphic facial features	+4
Гипервентиляция Hyperventilation	+1	Лицевые дисморфии лишь частично соответствуют синдрому Питта–Хопкинса Facial features only partially consistent with Pitt–Hopkins syndrome	+2
Гипотония Hypotonia	+1		
Добродушный улыбчивый вид Smiling appearance	+1		
Тревога/ажитация Anxiety/agitation	+1		
Страбизм Strabismus	+1		
Нехарактерные признаки Uncharacteristic signs			
Микроцефалия <3 SD Microcephaly with OFC <3 SD	–2		
Высокий рост Tall	–1		
Пороки развития внутренних органов Malformations of the internal organs	–1		
Потеря мануальных навыков Loss of hand skills	–1		
Интерпретация результатов Interpretation of results			
Максимальная сумма баллов – 20. Более 15 баллов – показание для проведения скрининга на мутации в гене <i>TCF4</i> ; 10–15 баллов – рассмотреть скрининг на мутации в гене <i>TCF4</i> , если ребенок младше 3 лет; менее 10 баллов – показания для скрининга на мутации в гене <i>TCF4</i> нет Maximum score is 20. More than 15 points: indication for <i>TCF4</i> mutation screening; 10–15 points: consider <i>TCF4</i> mutation screening in children under 3 years of age; <10 points: no indication for <i>TCF4</i> mutation screening		Максимальная сумма баллов – 16. Более 10 баллов – показание для проведения скрининга на мутации в гене <i>TCF4</i> Maximum score is 16. More than 10 points: indication for <i>TCF4</i> mutation screening	

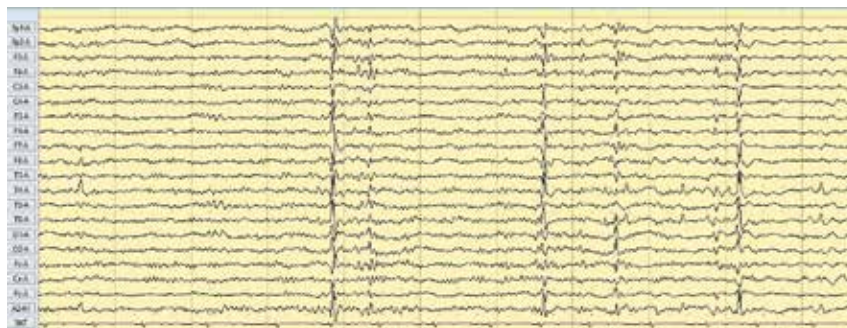


Рис. 7. Пациентка П.А., 2011 г.р. Электроэнцефалография с записью сна. Монопольный монтаж. Запись сна через 4 мес после введения кетогенной диеты в сочетании с гидрокортизоном

Fig. 7. Patient P.A., born in 2011. Electroencephalogram during sleep. Monopolar montage. Sleep recording 4 month after starting ketogenic diet and hydrocortisone



Рис. 8. Пациентка П.А., 2011 г.р. Электроэнцефалография с записью сна. Бипольный монтаж. Запись сна через 4 мес после введения кетогенной диеты в сочетании с гидрокортизоном

Fig. 8. Patient P.A., born in 2011. Electroencephalogram during sleep. Bipolar montage. Sleep recording 4 month after starting ketogenic diet and hydrocortisone

Проводился подбор антиэпилептической терапии; применялись различные антиэпилептические препараты и их комбинации, которые не оказывали эффекта ни на приступы, ни на паттерн электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна на электроэнцефалограмме. В целом применялось 12 (!) антиэпилептических препаратов: конвулекс, депакин, кеппра, топамакс, трилептал, финлепсин (аггравация), ламиктал, фризиум, петинутин, суксилеп, иновелон, клоназепам, а также гормональный препарат гидрокортизон.

В ноябре 2018 г. пациентка поступила в нашу клинику для прохождения кетогенной диеты. В этот период она получала 4 антиэпилептических препарата: фризиум 15 мг/сут, депакин хроносфера 750 мг/сут, суксилеп 250 мг/сут, петинутин 150 мг/сут. Введение кетогенной диеты началось с соотношения 3:1, которое в дальнейшем было снижено до 1,5:1 в связи с быстрым ростом уровня кетонов и склонностью к гипогликемии и гиперкетонемии. В течение 3 мес на фоне продолжения кетогенной диеты был отменен петинутин. Проводилась антиэпилептическая терапия: депакин хроносфера 750 мг/сут, этосуксимид 544 мг/сут, фризиум 15 мг/сут, также в схему был введен кортеф (гидрокортизон) с постепенным снижением дозы со 180 до 40 мг/сут.

На фоне данной терапии полностью прекратились эпилептические приступы, значительно улучшилось поведение, исчезли стереотипии в руках, улучшилось пищевое поведение и коммуникативные навыки, исчез паттерн электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна при ЭЭГ с записью сна (рис. 7, 8).

При поступлении в стационар с целью коррекции кетогенной диеты (на тот момент пациентка получала кетогенную диету в течение 4 мес) доза вальпроевой кислоты была снижена, планируется постепенная отмена вальпроата с последующей медленной отменой фризиума. При поступлении на коррекцию ребенок находился на соотношении 2,5:1 (дистанционно соотношение было увеличено в связи со снижением уровня кетонов в крови), проведена коррекция диеты по содержанию белков, жиров, углеводов, увеличены калораж и соотношение до 3:1. Переносимость диеты хорошая, биохимические анализы крови в норме, отклонений в холестеринном профиле нет, кислотно-щелочное состояние в норме, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря в норме, общий анализ крови и мочи — без отклонений.

При ЭЭГ-исследовании отмечено снижение индекса эпилептиформной активности при ЭЭГ с записью сна до 55–60 %.

Выводы

Таким образом, представлено описание пациентки с генетически верифицированным синдромом Питта–Хопкинса с характерным фенотипом, фармакорезистентной эпилепсией с картиной синдрома электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна на ЭЭГ, фокальными моторными и диалептическими приступами. Наиболее

эффективным методом лечения данной больной было сочетание кетогенной диеты и терапии гидрокортизоном, что привело к прекращению приступов, улучшению когнитивных, коммуникативных и поведенческих навыков, снижению индекса эпилептиформной активности на ЭЭГ с купированием феномена электрического эпилептического статуса в фазу медленного сна.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Amiel J., Rio M., de Pontual L. et al. Mutations in *TCF4*, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt–Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet* 2007;80(5):988–993. DOI: 10.1086/515582.
- Andrieux J., Lepretre F., Cuisset J.M. et al. Deletion 18q21.2q21.32 involving *TCF4* in a boy diagnosed by CGH-array. *Eur J Med Genet* 2008;51(2):172–7. DOI: 10.1016/j.ejmg.2007.12.002.
- Armani R., Archer H., Clarke A. et al. Transcription factor 4 and myocyte enhancer factor 2C mutations are not common causes of Rett syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(4):713–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.34206.
- Brockschmidt A., Todt U., Ryu S. et al. Severe mental retardation with breathing abnormalities (Pitt–Hopkins syndrome) is caused by haploinsufficiency of the neuronal bHLH transcription factor *TCF4*. *Hum Mol Genet* 2007;16(12):1488–94. DOI: 10.1093/hmg/ddm099.
- De Pontual L., Mathieu Y., Golzio C. et al. Mutational, functional, and expression studies of the *TCF4* gene in Pitt–Hopkins syndrome. *Hum Mutat* 2009;30(4):669–76. DOI: 10.1002/humu.20935.
- Flora A., Garcia J.J., Thaller C., Zoghbi H.Y. The E-protein Tcf4 interacts with Math1 to regulate differentiation of a specific subset of neuronal progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(39):15382–7. DOI: 10.1073/pnas.0707456104.
- Ghosh P.S., Friedman N.R., Ghosh D. Pitt–Hopkins syndrome in a boy with Charcot Marie Tooth disease type 1A: a rare co-occurrence of 2 genetic disorders. *J Child Neurol* 2012;27(12):1602–6. DOI: 10.1177/0883073812437242.
- Hasi M., Soileau B., Sebold C. et al. The role of the *TCF4* gene in the phenotype of individuals with 18q segmental deletions. *Hum Genet* 2011;130(6):777–87. DOI: 10.1007/s00439-011-1020-y.
- Marangi G., Ricciardi S., Orteschi D. et al. Proposal of a clinical score for the molecular test for Pitt–Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(7):1604–11. DOI: 10.1002/ajmg.a.35419.
- Ouvrier R. Hyperventilation and the Pitt–Hopkins syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(7):481. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03022.x.
- Pitt D., Hopkins I. A syndrome of mental retardation, wide mouth and intermittent overbreathing. *Aust Paediatr J* 1978;14(3):182–4.
- Rosenfeld J.A., Leppig K., Ballif B.C. et al. Genotype-phenotype analysis of *TCF4* mutations causing Pitt–Hopkins syndrome shows increased seizure activity with missense mutations. *Genet Med* 2009;11(11):797–805.
- Rossi M., Labalme A., Cordier M.P. et al. Mosaic 18q21.2 deletions including the *TCF4* gene: a clinical report. *Am J Med Genet A* 2012;158A(12):3174–81. DOI: 10.1002/ajmg.a.35588.
- Stavropoulos D.J., MacGregor D.L., Yoon G. Mosaic microdeletion 18q21 as a cause of mental retardation. *Eur J Med Genet* 2010;53(6):396–9. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.08.005.
- Steinbusch C.V., van Roozendaal K.E., Tserpelis D. et al. Somatic mosaicism in a mother of two children with Pitt–Hopkins syndrome. *Clin Genet* 2013;83(1):73–7. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01857.x.
- Sweatt J.D. Pitt–Hopkins syndrome: intellectual disability due to loss of *TCF4*-regulated gene transcription. *Exp Mol Med* 2013;45:e21.
- Taddeucci G., Bonuccelli A., Mantellassi I. et al. Pitt–Hopkins syndrome: report of a case with a *TCF4* gene mutation. *Ital J Pediatr* 2010;36:12. DOI: 10.1186/1824-7288-36-12.
- Takano K., Lyons M., Moyes C. et al. Two percent of patients suspected of having Angelman syndrome have *TCF4* mutations. *Clin Genet* 2010;78(3):282–8. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01380.x.
- Takenouchi T., Yagihashi T., Tsuchiya H. et al. Tissue-limited ring chromosome 18 mosaicism as a cause of Pitt–Hopkins syndrome. *Am J Med Genet A* 2012;158A(10):2621–3. DOI: 10.1002/ajmg.a.35230.
- Van Balkom I.D., Vuijk P.J., Franssens M. et al. Development, cognition, and behaviour in Pitt–Hopkins syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):925–31. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04339.x.
- Whalen S., Heron D., Gaillon T. et al. Novel comprehensive diagnostic strategy in Pitt–Hopkins syndrome: clinical score and further delineation of the *TCF4* mutational spectrum. *Hum Mutat* 2012;33(1):64–72. DOI: 10.1002/humu.21639.
- Zweier C., Peippo M.M., Hoyer J. et al. Haploinsufficiency of *TCF4* causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt–Hopkins syndrome). *Am J Hum Genet* 2007;80(5):994–1001. DOI: 10.1086/515583.

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

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child’s data.

Статья поступила: 10.03.2019. **Принята к публикации:** 08.04.2019.
Article received: 10.03.2019. **Accepted for publication:** 08.04.2019.

Развитие экспрессивной речи после хирургической резекции лобной доли с включением зоны Брока у ребенка 2 лет: клинический случай

С.Л. Моисеева, Т. Хартлиб, П. Винклер, М. Кудернатч, М. Штаудт

Нейропедиатрическая клиника и клиника по нейрореабилитации, эпилептологический центр для детей и подростков, Schoen Klinik Vogtareuth; Германия, D-83569 Фогтаройт, Кранкенхаус-штрассе, 20

Контакты: Светлана Львовна Моисеева Smoiseeva@schoen-kliniken.de

Авторы представляют описание клинического наблюдения менингиоматоза (ангиоматоза менингеальных оболочек) в левой лобной доле у ребенка 2 лет. Особенностью заболевания были эпизоды бессудорожного эпилептического статуса на фоне лихорадки при отсутствии эпилептических приступов между этими эпизодами. Опухолевое образование было диагностировано при магнитно-резонансной томографии, проведенной после 1-го эпилептического статуса в возрасте 14 мес. Прехирургическое обследование и нейрохирургическая операция проводились в детской неврологической клинике Schoen Klinik Vogtareuth (Фогтаройт, Германия). Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в течение 7 дней продемонстрировал региональное замедление в левых лобно-центральных и височно-теменных областях с фронтальным распространением. Повторная магнитно-резонансная томография подтвердила отсутствие роста опухоли. В возрасте 2 лет 4 мес пациентке было проведено частичное удаление лобной доли слева. К моменту оперативного лечения отмечалась задержка развития экспрессивной речи. Сразу после успешно проведенной операции была отмечена положительная динамика в речевом развитии в виде появления экспрессивной речи уже на 2-й день после операции. При нейропсихологическом тестировании через 6 мес после операции уровень развития речи практически соответствовал возрастной норме.

В статье дискутируется вопрос постоперационной латерализации центра речи после хирургического удаления центра Брока.

Ключевые слова: дети, лобэктомия слева, реорганизация речи

Для цитирования: Моисеева С.Л., Хартлиб Т., Винклер П. и др. Развитие экспрессивной речи после хирургической резекции лобной доли с включением зоны Брока у ребенка 2 лет: клинический случай. *Русский журнал детской неврологии* 2019;14(2):49–52.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-49-52

THE DEVELOPMENT OF THE EXPRESSIVE SPEECH AFTER SURGERY IN BROCA'S AREA IN TWO-YEAR-OLD CHILD: A CASE REPORT

S.L. Moiseeva, T. Hartlieb, P. Winkler, M. Kudernatsch, M. Staudt

Neuropediatric Clinic and Clinic for Neurorehabilitation, Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schoen Klinik Vogtareuth; 20 Krankenhausstrasse, D-83569 Vogtareuth, Germany

The case history of a two-year-old child with meningo-angiomatosis of the left frontal lobe is described in this article. The special features of the clinical manifestations were two episodes of nonconvulsive status epilepticus and absence of seizures between these episodes. The diagnosis was suspected at the age of 14 months after magnetic resonance imaging investigation. The presurgical investigation/diagnostics before the neurosurgery and the neurosurgery were performed in the Department for Children's Neurology of Schoen Klinik Vogtareuth (Germany). The results of electroencephalographic video monitoring over 7 days showed derangements in the left fronto-central and temporo-parietal regions. The repeated magnetic resonance imaging showed no progression of tumor growth. At the age of 2 years and 4 months the girl had been operated. A subtotal lobectomy was carried out. The patient showed a positive trend of speech development after the operation. The question of a lateralization of speech center after surgery in Broca's area is debated in this article.

Key words: children, left frontal lobectomy, reorganization of language

For citation: Moiseeva S.L., Hartlieb T., Winkler P. et al. The development of the expressive speech after surgery in Broca's area in two-year-old child: case report. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(2):49–52.

Известно, что у большинства людей центр речи располагается в левом полушарии [8]. Провести так называемый маппинг центра речи (т. е. определить его латерализацию) можно с помощью различных инструментальных методов исследования [1, 7, 12].

У подавляющего большинства взрослых пациентов повреждение левой гемисферы приводит к потере речевых функций [3]. У детей за счет высокой пластичности мозга возможна реорганизация центров речи [6].

Целью этой статьи было описание особенностей развития экспрессивной речи у пациентки 2 лет с опухолью левой лобной доли. Представляем собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациентка С., 2 лет, поступила в эпилептологический центр Schoen Klinik Vogtareuth с диагнозом «подозрение на высококодифференцированную опухоль в левой лобной доле, состояние после повторного бессудорожного эпилептического статуса».

Перинатальный анамнез: ребенок от 2-й беременности, родители здоровы. Беременность протекала без осложнений. Роды путем кесарева сечения на 39-й неделе беременности. **Наследственный анамнез:** 9-летняя родная сестра пациентки наблюдается у детского невролога в течение последних 2 лет по поводу тиков лицевой мускулатуры.

Двигательное развитие соответствовало возрасту, отмечена задержка речевого развития. Первые слова были произнесены в возрасте 15 мес, словарный запас на момент осмотра (в возрасте 2 лет) состоял из 6 коротких слов.

Anamnesis morbi: в возрасте 14 мес пациентке была проведена плановая вакцинация против ветряной оспы. Через 3 дня после вакцинации отмечалось повышение температуры тела до 40 °С. На 3-й день девочка в течение 3 ч не отвечала на обращения, не контактировала с родителями, становилась все более апатичной и сонливой. Это состояние было расценено как 1-й бессудорожный эпилептический статус, который был купирован после ректального введения диазепама в приемном отделении детской клиники. В последующие 3 мес эпилептические приступы отсутствовали. В возрасте 17 мес на фоне респираторной инфекции с лихорадкой родители отметили повторное появление у ребенка клинической

картины бессудорожного эпилептического статуса: отсутствие контакта с окружающими, постепенное усиление сонливости. Длительность 2-го эпизода эпилептического статуса составила 2 ч, он был купирован при внутривенном введении фенобарбитала.

В стационаре в терапию был введен вальпроат (орфирил лонг) в дозе 30 мг/кг/сут. На фоне приема вальпроата в течение 3 мес, до поступления в наше отделение, эпилептические приступы отсутствовали и побочные явления не отмечались.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) в состоянии бодрствования в возрасте 14 мес (первичная госпитализация после 1-го эпизода эпилептического статуса) выявила эпилептиформную активность в левых лобно-центральных отведениях. При ЭЭГ в состоянии сна в этот период зарегистрирован очаг дельта-активности в левых центральных отведениях.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в возрасте 14 мес выявила опухолевое образование, подозрительное на ганглиоглиому, в левой лобной доле. **МРТ позвоночника:** без изменений. **МРТ черепа** в возрасте 17 мес (во время 2-й госпитализации): увеличение опухоли не отмечено.

При осмотре в стационаре неврологических нарушений не выявлено. Девочка праворукая.

Высокоразрешающая МРТ с введением контрастного вещества под наркозом подтвердила наличие ганглиоглиомоподобного, не накапливающего контрастное вещество, кортикомедулярного образования в базальной области левой лобной доли (рис. 1, 2). Размеры опухоли при сравнении с данными предыдущего обследования не изменились.

При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга выявлены региональные нарушения в виде интермиттирующего замедления в левой лобно-центральной и височной областях с распространением фронтально.

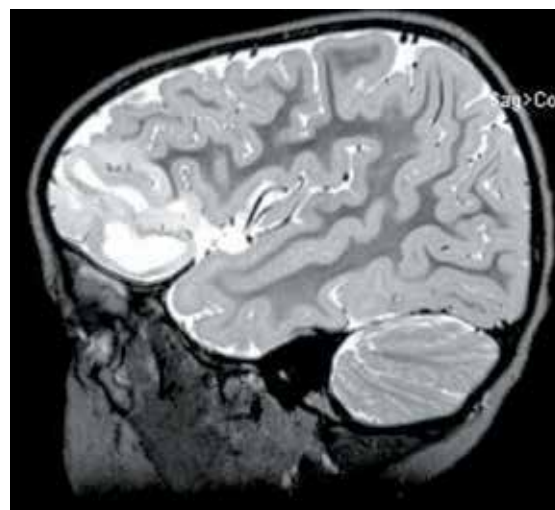
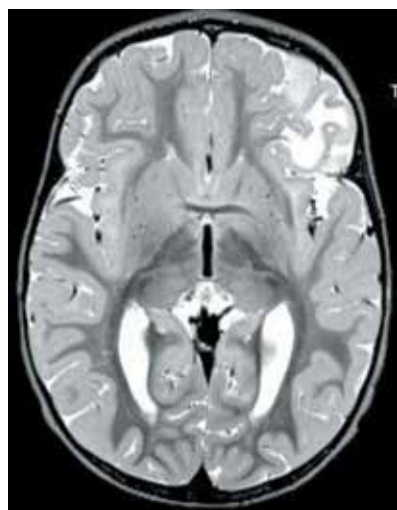


Рис. 1. Пациентка С., магнитно-резонансная томография в режиме T2: опухоль в левой лобной области
Fig. 1. Patient S., T2-weighted magnetic resonance image: tumor in the left frontal area

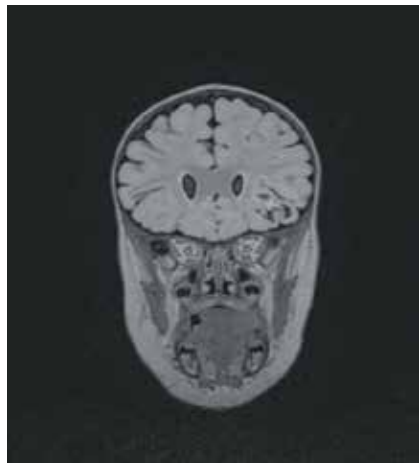


Рис. 2. Пациентка С., магнитно-резонансная томография в режиме T1: опухоль в левой лобной области
 Fig. 2. Patient S., T1-weighted magnetic resonance image: tumor in the left frontal area

Эпилептиформная активность и эпилептические приступы не зарегистрированы.

Клинический случай пациентки С. был представлен на междисциплинарной конференции в нашем эпилептологическом центре. Принято решение о проведении плановой операции — резекции лобной доли слева. Операция выполнена без осложнений. Гистопатологическое исследование удаленной опухоли подтвердило ее доброкачественный характер — был диагностирован менингиоангиоматоз. На момент операции возраст девочки составил 2 года 4 мес. На 2-й день после операции отмечено появление экспрессивной речи.

При постоперативном плановом контроле через 6 мес (в возрасте 2 года 10 мес) пациентке проведено обследование, включавшее ЭЭГ в состоянии бодрствования и сна (результат: без патологических изменений), МРТ головного мозга (показано отсутствие видимых остатков опухоли (рис. 3)), а также психологическое тестирование с целью оценки когнитивного развития.

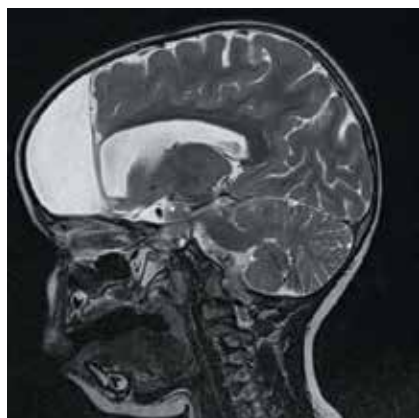


Рис. 3. Пациентка С., магнитно-резонансная томография в режиме T2 (после операции)
 Fig. 3. Patient S., postoperative T2-weighted magnetic resonance image

Выявлена положительная динамика развития речевых функций: уровень развития речи ребенка соответствовал возрасту 2 года 6 мес.

Известно, что 10 % всех людей являются левшами или бимануалами, остальные 90 % праворукие. У правшей в 99 % случаев и у левшей в 70 % случаев центр речи располагается в левом полушарии, у оставшихся 30 % левшей — в обеих гемисферах [8].

Наша пациентка С. была праворукой, и потому с большой вероятностью речевой центр у нее располагался в левой гемисфере. Предположение о том, что область Брока располагалась в пределах опухоли, могло подтверждаться также и имеющимся у девочки легким нарушением речи: в 2-летнем возрасте девочка могла произнести только 6 коротких слов.

Из-за возрастных ограничений мы не могли провести маппинг центра речи. Современная диагностика локализации речевых центров требует высокой мотивации и активного сотрудничества пациента и исследователя. Общеизвестными диагностическими исследованиями являются функциональная МРТ, Вада-тест, функциональная транскраниальная доплеровская сонография, измерение и сравнение толщины коры центрального региона и языковых центров [1, 7, 12]. Обширные зоны поражения левой гемисферы перинатального генеза могут приводить к организации речевых центров в правом полушарии [2]. По данным одних исследований, вновь возникшие в правом полушарии центры речи располагаются в симметричных (гомоторных) относительно классических центров областях, при этом отсутствуют какие-либо отклонения речевых функций от нормы [4, 9]. По другим данным, топография формирования новых центров речи при поражении мозга в раннем возрасте зависит от времени формирования повреждения (в раннем или последнем триместре беременности, в перинатальном или постнатальном периоде), локализации поражения (перивентрикулярное или кортикально-субкортикальное), исходного уровня речевого развития [3].

Доказаны отдельные закономерности, позволяющие прогнозировать вероятность формирования атипичных центров речи. Возможность реорганизации центров речи тем выше, чем моложе пациент на момент поражения левого полушария [6]. Развивающийся мозг ребенка обладает значительно большим потенциалом реорганизации, чем мозг взрослого [5, 10]. Подтверждением этого является тот факт, что у подавляющего большинства взрослых пациентов повреждение левой гемисферы приводит к потере речевых функций [9]. Еще в 1977 г. Rasmussen и Milner показали, что по неизвестной причине реорганизация центров речи происходит чаще при локализации очагов поражения в участках, не контактирующих напрямую с классическими областями Брока и Вернике,

а у пациентов с перивентрикулярным поражением белого вещества возможность формирования правосторонних центров речи находится в прямой зависимости от степени структурных нарушений в левой моторной области (зона иннервации лица и артикуляции) [11].

Предполагается возможность реорганизации центров речи и в пределах одного полушария мозга. При этом левши имеют меньше шансов для этого [4].

Вопрос о том, в каком возрасте еще возможна интергемисферная реорганизация центров речи, продолжает активно дискутироваться. Считается, что такое восстановление речевых центров возможно даже на 4-м году жизни [9].

При подготовке плана операции мы исходили из этих научных данных. Мы предполагали, что такие факторы, как пластичность мозга нашей 2-летней пациентки, короткий эпилептический анамнез (2 эпизода бессудорожного эпилептического статуса на фоне лихорадки в течение 3 мес), отсутствие типичной эпилептиформной активности на интериктальной записи ЭЭГ, свободный от лезиональных повреждений центральный регион, будут способствовать восстановлению речевых функций в послеоперационном периоде. Наша гипотеза была подтверждена: пациентка С. заговорила на 2-й день после операции, а через 6 мес проведенное нейропсихологическое обследование показало, что развитие речи практически соответствует возрастной норме.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Artzi M., Sharan S.I., Weinstein M. et al. Cortical reorganization following injury early in life. *Neural Plast* 2016;8615872. DOI: 10-1155/2016/8615872.
2. Francois C., Tipolles P., Bosch L. et al. Language learning and brain reorganization in a 3.5-year-old child with left perinatal stroke revealed using structural and functional connectivity. *Vortex* 2016;77:95–118. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.01.010.
3. Lidzba K., Staudt M. Development and (re)organization of language after early brain lesions: Capacities and Limitation of the brain plasticity. *Brain Lang* 2008;106:165–6. DOI: 10.1016/j.bandl.2008.05.003.
4. Lidzba K., Wilke M., Staunt M. et al. Reorganisation of the cerebro-cerebellar network of language production in patients with congenital left-hemispheric brain lesions. *Brain Lang* 2008;106:204–10. DOI: 10.1016/j.bandl.2007.11.003.
5. Lidzba K., Staudt M., Zielke F. et al. Pre-stroke/poststroke fMRT in Aphasia: perilesional hemodynamic activation and language recovery. *Neurology* 2012;78:289–91.
6. Liegeois F., Connelly A., Cross J.H. et al. Language reorganization in children with early onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain* 2004;127:1229–36. DOI: 10.1093/brain/awh159.
7. Mate A., Lidzba K., Hauser T.-K. et al. A “one size fit all” approach to language fMRT: increasing specificity and applicability by adding a self-paced component. *Exp Brain Res* 2016;234:673–84. DOI: 10.1007/s00221-015-4473-8.
8. Pape H.-C., Klinke R., Silbernagl S. et al. *Physiologie*. Seiten 960: Thieme Georg Verlag, 2005. Pp. 827–828. DOI: 10.1055/b-002-46974.
9. Stadt M. (Re-)organization of the developing human brain following periventricular white matter lesions. *Neurosci Bio Behav Rev* 2007;31(8):11506. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.05.005.
10. Staudt M. Brain plasticity following early life brain injury: insights from neuroimaging. *Sein Perinatol* 2010;34(1):87–92. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.10.009.
11. Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions. *J Anat* 2010;217(4):469–74. DOI: 10.1111/j.146987580.2010.01262.
12. Wilke M., Lidzba K., Staunt M. et al. Comprehensive language mapping in children, using functional magnetic resonance imaging: what is missing counts. *Neuroreport* 2005;16(9):915–9.

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

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child’s data.

Статья поступила: 05.03.2017. **Принята к публикации:** 08.04.2019.
Article received: 05.03.2017. **Accepted for publication:** 08.04.2019.

Доброкачественные судороги младенчества, ассоциированные с легким гастроэнтеритом: клинико-электроэнцефалографические характеристики

В.Ю. Ноговицын¹, М.Ю. Бобылова^{2, 3}

¹АО «Европейский медицинский центр»; Россия, 129090 Москва, ул. Трифоновская, 26;

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

³ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5

Контакты: Василий Юрьевич Ноговицын vnogovitsyn@emctmos.ru

Доброкачественные судороги младенчества, ассоциированные с легким гастроэнтеритом, представляют собой особый тип ситуационно обусловленных приступов в младенческом возрасте. Типичный возраст клинических проявлений — от 4 мес до 3 лет, чаще на 2-м году жизни. Рвота и диарея могут быть разной степени выраженности, но являются непременным условием диагноза. Характерны многократные серийные судорожные приступы (фокальные, вторично-генерализованные), возникающие в течение нескольких дней на фоне кишечной инфекции (ротавирусной, норовирусной, реже саповирусной, вызванной вирусом Коксаки или аденовирусом), отсутствие изменений на межприступной электроэнцефалограмме и благоприятный прогноз. Дифференциальный диагноз проводят с нейроинфекциями и водно-электролитными нарушениями, а также с эпилепсией и фебрильными судорогами. План обследования включает анализы крови и ликвора, а также обязательное проведение электроэнцефалографии. У большинства пациентов межприступная электроэнцефалограмма в норме. Авторы представляют данные собственных наблюдений.

Ключевые слова: доброкачественные судороги младенчества, ассоциированные с легким гастроэнтеритом, электроэнцефалограмма

Для цитирования: Ноговицын В.Ю., Бобылова М.Ю. Доброкачественные судороги младенчества, ассоциированные с легким гастроэнтеритом: клинико-электроэнцефалографические характеристики. *Русский журнал детской неврологии* 2019;14(2):53–9.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-2-53-59

BENIGN INFANTILE SEIZURES ASSOCIATED WITH MILD GASTROENTERITIS: CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS

V. Yu. Nogovitsyn¹, M. Yu. Bobylova^{2, 3}

¹European Medical Center; 26 Trifonovskaya St., Moscow 129090, Russia;

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

³Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia

Benign infantile seizures associated with mild gastroenteritis are a special type of situationally determined seizures in infants. Usually, clinical manifestations are observed between 4 month and 3 years of age, most commonly during the second year of life. Vomiting and diarrhea are the key symptoms, although their severity may vary. Other typical signs include multiple serial seizures (focal, secondarily generalized) over several days accompanying enteric infection (caused by rotavirus, norovirus, rarely sapoviruses, adenovirus, or Coxsackie virus), no changes in the interictal electroencephalogram, and favorable prognosis. Differential diagnosis should include neuroinfections, fluid and electrolyte disorders, epilepsy, and febrile seizures. Examination should include analysis of blood and cerebrospinal fluid and electroencephalography. The majority of patients have normal interictal electroencephalogram. The authors present own observations.

Key words: benign infantile seizures associated with mild gastroenteritis, electroencephalogram

For citation: Nogovitsyn V. Yu., Bobylova M. Yu. Benign infantile seizures associated with mild gastroenteritis: clinical and electroencephalographic characteristics. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(2):53–9.

Введение

Доброкачественные судороги младенчества, ассоциированные с легким гастроэнтеритом (ДСГ), представляют собой особый тип ситуационно обусловленных приступов в младенческом возрасте. Впервые ДСГ были описаны более 30 лет назад. В современной англоязычной литературе диагноз известен как benign

infantile convulsions associated with mild gastroenteritis (CwG) [4]. Для ДСГ характерны многократные серийные судорожные приступы, возникающие в течение нескольких дней на фоне кишечной инфекции, отсутствие изменений на межприступной электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и благоприятный прогноз [27]. Русскоязычные источники содержат фрагментарные

упоминания об этом виде приступов, в клинической практике такой диагноз встречается крайне редко [3, 4].

Вероятно, ДСГ встречаются чаще, чем диагностируются, и незнание особенностей этого состояния может привести к неправильной тактике диагностики и лечения. Можно предположить, что под маской атипичных фебрильных судорог, серозных менингитов, эпилепсии с фебрильной провокацией на самом деле нередко встречаются ДСГ.

Впервые этот тип приступов был описан К. Мо-гоока в 1982 г., впоследствии понятие о ДСГ уточнено в 1995 г. Н. Котоги и соавт. [15, 21]. ДСГ не включены Международной противэпилептической лигой (International League Against Epilepsy, ILAE) в современную классификацию эпилепсии, однако этот термин широко применяется в мировой литературе [3].

По данным S. Lacasa Maseri и соавт., распространенность ДСГ составляет 1 случай на 10 тыс. детей в год [16]. ДСГ возникают в возрасте от 4 мес до 3 лет, чаще на 2-м году жизни. В исследовании A. Verrotti и соавт. [26] приступы отмечены в возрастном диапазоне от 6 до 60 мес, что заставляет пересмотреть связь данного вида приступов с исключительно младенческим возрастом. Судороги возникают в первые 5 сут развития кишечной инфекции, обычно ротавирусной или норовирусной, чаще во время зимних вспышек кишечных инфекций. Выявленность рвоты и диареи варьирует, но обычно к моменту появления судорог тяжелого гастроэнтерита и гипертермии нет, дегидратация минимальна (<5 %) [6]. Характерно наличие многократных приступов в течение суток на протяжении нескольких дней, причем вне зависимости от частоты приступов интериктальная ЭЭГ не изменена. Лабораторные показатели (уровни электролитов и глюкозы крови, состав ликвора) также в норме [27]. У многих пациентов приступы возникают раньше, чем диарея, что затрудняет диагностику [8].

Характеристика приступов

Приступы могут быть диалептическими, версивными, клоническими, билатеральными тонико-клоническими (вторично-генерализованными). Некоторые авторы подчеркивают, что все приступы являются фокальными [1]. Длительность приступов в большинстве случаев невелика — от 30 с до 5 мин, но в редких случаях возможно и формирование эпилептического статуса. У большинства пациентов приступы повторяются от 2–3 до 8 раз в течение суток, причем, по данным J.J. Hung и соавт., для детей старше 2 лет характерно большее количество приступов в течение дня [10]. Возможны и изолированные приступы в течение суток; так, в исследовании I.Y. Saadeldin изолированные приступы наблюдались у 48 % пациентов [23]. Длительность приступного периода обычно составляет 1–2 сут, после чего приступы прекращаются [12].

ДСГ встречаются с равной частотой у мальчиков и девочек, хотя, по некоторым данным, возможно преобладание девочек с соотношением 1:1,8 [12]. В семьях большинства пациентов нет указаний на приступы при гастроэнтерите, однако в 16,4 % случаев описано наличие эпилепсии у родственников [26].

Этиология

Доброкачественные судороги младенчества, ассоциированные с легким гастроэнтеритом, возникают при гастроэнтеритах, вызванных в большинстве случаев ротавирусами и ноовирусами, реже саповирусами, аденовирусами, вирусом Коксаки [13]. В одном из исследований в группе пациентов с ДСГ преобладала именно норовирусная, а не ротавирусная инфекция [6]. Возможно, уменьшение роли ротавирусной инфекции связано с появлением возможности вакцинации, однако данное положение справедливо лишь для стран, где ротавирусная вакцина введена в обязательный план вакцинации.

Предполагается несколько механизмов возникновения приступов. Во-первых, вероятно прямое воздействие ротавирусов на центральную нервную систему, так как в нескольких исследованиях у больных ротавирусным гастроэнтеритом ДНК ротавирусов была выявлена в плазме и ликворе [14]. Согласно другой точке зрения, влияние вирусной инфекции на центральную нервную систему опосредовано медиаторами, выделяемыми в желудочно-кишечном тракте в ответ на инфицирование. При этом возможно снижение концентрации внеклеточного кальция и увеличение содержания цитокинов в плазме и оксида азота в ликворе, что в комбинации с нарушением гематоэнцефалического барьера при системной инфекции приводит к провокации приступов [24]. Третья гипотеза подразумевает генетическую предрасположенность к ДСГ, в частности, связь с мутациями в гене *SCN1A* по аналогии с синдромом Драве и генерализованной эпилепсией с фебрильными судорогами плюс, учитывая сходство ДСГ с фебрильными судорогами и отчасти с доброкачественными идиопатическими формами эпилепсии. Однако экспериментального подтверждения эта точка зрения не получила [28].

Диагностика

Диагноз ДСГ основывается на клинической картине. В первую очередь необходимо исключение судорог при нейроинфекциях и водно-электролитных нарушениях, на фоне дегидратации и инфекционного токсикоза. Так, ротавирус может вызывать менингоэнцефалиты, Рейе-подобный синдром, и клиническая картина на определенном этапе может быть сходной с ДСГ [9]. В связи с этим обязательно включение в план обследования исследований крови и ликвора. Кроме того, проводится дифференциальный диагноз

с эпилепсией, фебрильными судорогами. Гастроэнтерит может совпасть по времени с дебютом некоторых форм эпилепсии, в первую очередь идиопатических фокальных (синдром Ватанабэ, роландическая эпилепсия, синдром Панайотопулоса), поэтому ЭЭГ может играть важную роль в дифференциальном диагнозе ДСГ [4]. У большинства пациентов межприступная ЭЭГ в норме, хотя описаны и изменения в виде замедления и эпилептиформной активности [8]. Стоит отметить, что ДСГ могут наблюдаться и при гипертермии, в связи с чем бывает сложно отличить их от фебрильных судорог [17]. Ориентиром может служить типичная картина кластерных приступов в сочетании с вирусной кишечной инфекцией.

Прогноз заболевания благоприятный, с полным прекращением приступов после окончания инфекционного заболевания [25]. В исследовании T. Durá-Travé и соавт. у 1 из 25 пациентов в ходе длительного наблюдения была диагностирована эпилепсия [8]. В связи с этим длительное назначение антиэпилептической терапии считается нецелесообразным. Отдельные авторы указывают на низкую эффективность бензодиазепинов в остром периоде, при этом сообщается о парадоксальной эффективности фенобарбитала и малых доз карбамазепина (5 мг/кг) [18, 20]. В качестве профилактики ДСГ рекомендуется вакцинация против ротавирусной инфекции [4, 22].

Электрэнцефалографические характеристики

Межприступная ЭЭГ при ДСГ обычно нормальна. Тем не менее существует невысокая вероятность выявления в период между приступами или вскоре после них замедления основного ритма, генерализованной или фокальной эпилептиформной активности [10].

Иктальная ЭЭГ у пациентов с ДСГ регистрируется редко в связи с кратковременностью приступов. У большинства детей эпилептиформная активность выявляется в теменно-затылочных и центрально-височных областях, часто с диффузным распространением. Характерна нестойкость изменений ЭЭГ с дрейфом локализации эпилептиформной активности при разных приступах. Отмечено отсутствие корреляции семиологии приступов с региональной эпилептиформной активностью на ЭЭГ [7, 11, 19].

Собственные данные

Под нашим наблюдением находились 4 пациента с ДСГ (см. таблицу), из них 2 девочки и 2 мальчика, возраст возникновения приступов — 12, 18, 8 и 26 мес жизни. Во всех случаях отмечались повторные фокальные приступы, связанные с симптомами гастроэнтерита, причем у 2 детей приступы развились до начала рвоты и диареи. У 2 пациентов диагностирован норовирус, у 1 — ротавирус, у 1 ребенка вирусологическое исследование проводилось только на вирусы простого

герпеса, которые были исключены. В 2 случаях (пациенты А.И. и С.Д.) в остром периоде приступов назначался препарат вальпроевой кислоты, который был отменен через 6 мес. Остальным пациентам антиэпилептические препараты не назначались, за исключением инъекционного бензодиазепина с целью купирования острого судорожного синдрома. Все пациенты наблюдались в катамнезе, проводилась ЭЭГ с включением сна. Через 1 год наблюдения во всех случаях неврологических нарушений выявлено не было, развитие детей соответствовало норме.

В качестве клинического примера подробно рассмотрим случай пациентки С.Д.

Клинический случай

Пациентка С.Д., 2 года 2 мес, госпитализирована с норовирусным гастроэнтеритом, сопровождавшимся рвотой и многократным жидким стулом в первые 2 сут, в последующие дни — многократным кашицеобразным стулом малыми порциями. Повышение температуры тела до субфебрильных значений отмечалось лишь в 1-е сутки болезни, в дальнейшем температура была нормальной. Судороги появились на 4-е сутки заболевания, всего отмечено 6 приступов за сутки. Приступы описывались родителями пациентки как замирание, оглушенность и выключение сознания с последующим поворотом головы в сторону (в разных приступах сторона менялась) и появлением ритмичных подергиваний в конечностях. Длительность приступов составляла 3–5 мин, после приступов ребенок был сонлив.

При осмотре вне приступа: ребенок в сознании, менингеальных и очаговых симптомов не выявлено. ЭЭГ при поступлении: зафиксирован приступ с замедлением произвольных движений, оглушенностью, поворотом головы и глаз влево, формированием «позы фехтовальщика», далее наблюдалась трансформация в билатеральный тонико-клонический приступ. Длительность приступа 3 мин, после его окончания — беспокойство, плач, затем сон. Кроме того, наблюдался минимально выраженный постиктальный парез в левой руке со снижением мышечного тонуса и объема активных движений на протяжении 15 мин.

За 2 мин до появления клинически очевидного приступа на ЭЭГ отмечено появление ритма вовлечения (recruiting rhythm) в левой височной области в виде продолженной высокоамплитудной быстрой активности. Данный ритм регистрировался под одним электродом Т3, таким образом, имитируя электродный артефакт (рис. 1).

Иктальная ЭЭГ характеризовалась появлением множественных спайков и острых волн в левой теменной области с быстрым билатеральным и диффузным распространением, формированием диффузной спайк-волновой активности (рис. 2). По ходу приступа наблюдалось постепенное уменьшение частоты спайк-волновых комплексов (рис. 3).

Клинические характеристики пациентов с доброкачественными судорогами младенчества, ассоциированными с легким гастроэнтеритом
Clinical manifestations in patients with benign infantile seizures associated with mild gastroenteritis

Пациент, возраст Patient, age	Возраст дебюта приступов Age at seizure onset	Клиническая картина заболевания Clinical manifestations	Сопутствующие диагнозы Concomitant diseases	Катамнез Follow-up
Пациентка Б.А., 1 год 2 мес Female patient B. A., 14 months	12 мес 12 months	Субфебрилитет, рвота, диарея. Приступ: бледность, обморок, потеря сознания, клонические подергивания конечностей, длится около 1 мин. В стационаре аналогичные приступы повторялись (всего 4 эпизода). ПЦР: ротавирусная инфекция Low-grade fever, vomiting, diarrhea. Seizure: pallor, going limp, loss of consciousness, limb clonic twitching; seizure lasts for approximately 1 minute. In hospital, the child had repeated seizures (4 episodes in total). PCR: rotavirus infection	Иммунолог: хроническая герпес-инфекция (вирус простого герпеса 6-го типа). Не привита (медицинский отвод от иммунолога) Immunologists: chronic herpesvirus infection (human herpesvirus 6). Not vaccinated for medical reasons (immunological)	Развитие соответствует возрасту. Приступы не повторялись. ЭЭГ через 1 год: региональное замедление в правой височно-затылочной области Development is age-appropriate. No repeated seizures. EEG 1 year later: regional slowing in the right temporoparietal area
Пациентка С.Т., 2 года 2 мес Female patient S. T. 2 years and 2 months	18 мес 18 months	ОРВИ, лихорадка (37,8 °С), озноб, тоническое напряжение мышц до 30 с, потеря сознания, обморок. Введены литическая смесь, реланиум. В стационаре пришла в сознание, появился монотонный крик. Повторная рвота, диарея. ПЦР: вирус простого герпеса не выявлен, исследование на другие вирусы не проводилось ARVI, fever (37.8 °C), chills, tonic muscle tension up to 30 sec, loss of consciousness, going limp. The child received lytic cocktail therapy and relanium. In hospital, the patient regained consciousness and produced monotonous cry. Repeated vomiting, diarrhea. PCR: herpes simplex virus was not detected; testing for other viruses was not performed	Перинатальный анамнез и развитие в норме, привита по возрасту. По линии матери — криптогенная эпилепсия Uneventful perinatal history, normal development, vaccinated according to age. Family history of cryptogenic epilepsy (mother's side)	Развитие соответствует возрасту. ЭЭГ в норме Development is age-appropriate. EEG is normal
Пациент А.И., 12 мес Male patient A. I., 12 months	8 мес 8 months	ОРВИ, гастроэнтерит (позднее установлена норовирусная этиология). Повторные гемиклонические судороги ARVI (norovirus infection was revealed later). Repeated hemiconic seizures	Анамнез без нарушений, развитие, неврологический статус в норме Uneventful clinical history, normal development, normal neurological status	Развитие соответствует возрасту, приступы при ОРВИ не повторялись. ЭЭГ в норме Development is age-appropriate; no repeated seizures during ARVI. EEG is normal
Пациентка С.Д., 3 года Female patient S. D., 3 years	26 мес 26 months	Норовирусный гастроэнтерит, рвота, многократный жидкий стул. Повторные приступы: остановка двигательной активности, оглушенность, поворот головы и глаз влево, «поза фехтовальщика», далее — билатеральный тонико-клонический приступ Norovirus gastroenteritis, vomiting, frequent liquid stools. Repeated seizures: stop of motor activity, obtundation, turn of the head and eyes to the left, swordsmen's pose followed by bilateral tonic-clonic seizure		

Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭЭГ — электроэнцефалограмма.
Note. ARVI — acute respiratory viral infection, PCR — polymerase chain reaction, EEG — electroencephalogram.

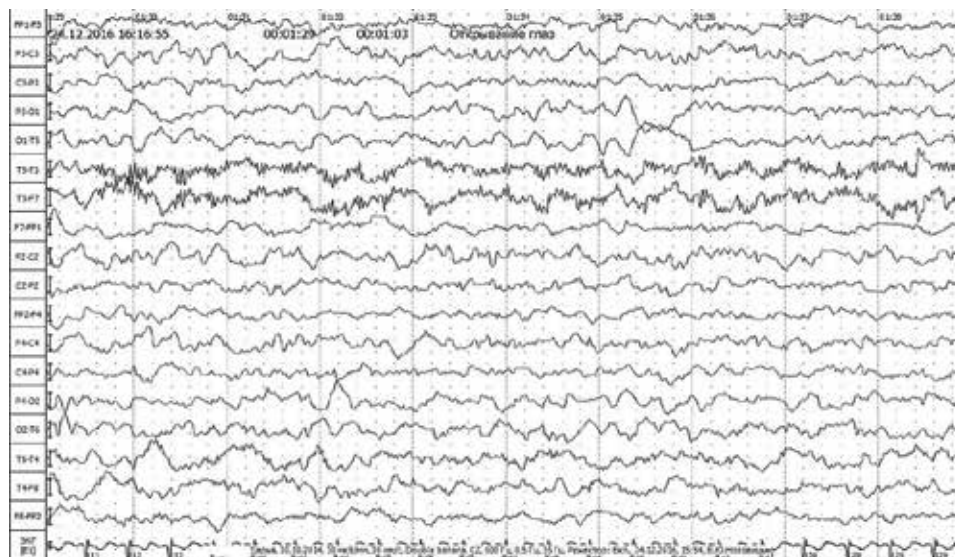


Рис. 1. Пациентка С.Д., 2 года 2 мес. Интериктальная электроэнцефалограмма перед появлением судорожного приступа: региональная быстрая активность в левой височной области
Fig. 1. Patient S.D., 2 years 2 months. Interictal electroencephalogram before the seizure: regional fast activity in the left temporal region.

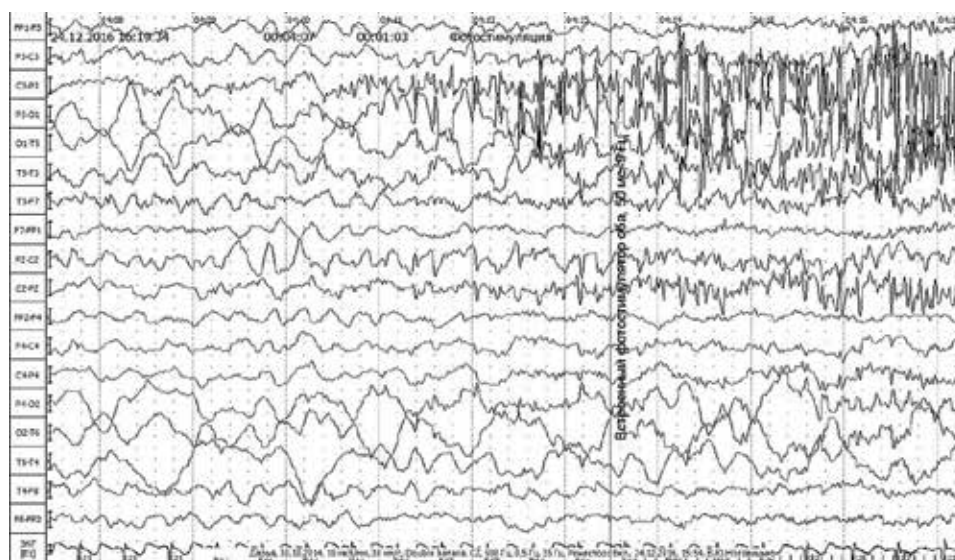


Рис. 2. Пациентка С.Д., 2 года 2 мес. Начало фокального приступа, появление множественных спайков и острых волн в левой теменной области с быстрым билатеральным распространением
Fig. 2. Patient S.D., 2 years 2 months. Onset of a focal seizure: multiple spikes and sharp waves in the left parietal region with rapid bilateral spread

После прекращения приступа спайк-волновая активность трансформировалась в диффузное полиморфное дельта-замедление в комбинации с быстрой активностью в левой височной области, аналогичной таковой до приступа (рис. 4).

Магнитно-резонансная томография головного мозга: киста эпифиза, других изменений не выявлено.

В ходе наблюдения в последующие дни приступы не повторялись, проявления гастроэнтерита регрессировали. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

При наблюдении в анамнезе повторных приступов не было, психомоторное развитие соответствует возрасту.

Выводы

Доброкачественные судороги младенчества, ассоциированные с легким гастроэнтеритом, рассматриваются в качестве ситуационно обусловленных судорог, однако клинико-электроэнцефалографическая характеристика сближает их с идиопатическими фокальными формами эпилепсии.

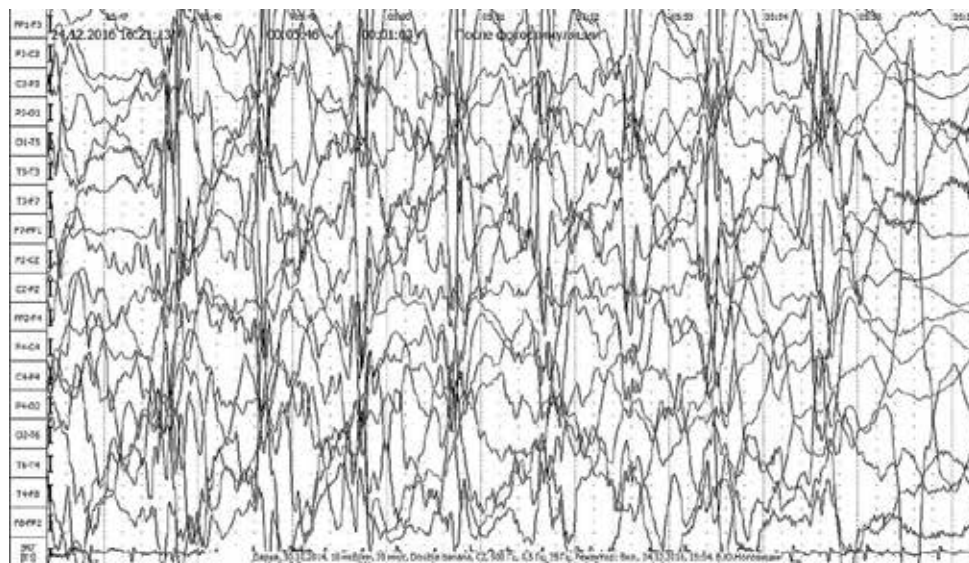


Рис. 3. Пациентка С.Д., 2 года 2 мес. Продолжение приступа с его эволюцией в билатеральный тонико-клонический, иктальная электроэнцефалограмма с уменьшением частоты спайк-волновых комплексов
Fig. 3. Patient S.D., 2 years 2 months. Continuation of seizure activity with its transformation into bilateral tonic-clonic seizures; ictal electroencephalogram with a decreasing frequency of spike-and-wave complexes

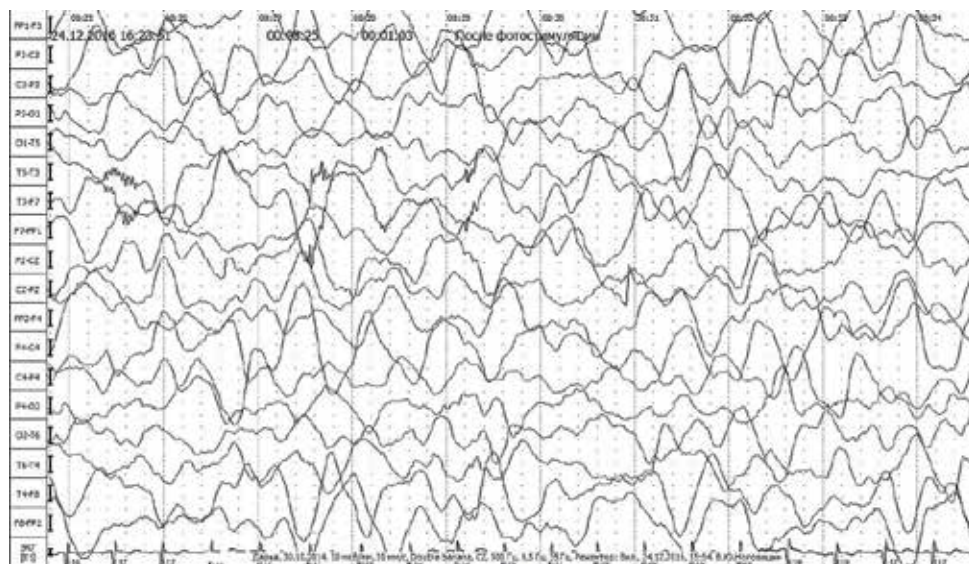


Рис. 4. Пациентка С.Д., 2 года 2 мес. Окончание приступа, диффузное полиморфное дельта-замедление в комбинации с быстрой активностью в левой височной области
Fig. 4. Patient S.D., 2 years 2 months. End of seizure: diffuse polymorphic delta slowing in combination with fast activity in the left temporal region

Сходство ДСГ с нейроинфекциями и эпилепсией оправдывает начало антиэпилептической терапии после серии приступов. Тем не менее при отсутствии прогрессирования заболевания и соответствии клинической картины признакам ДСГ целесообразно быстрое прекращение лечения.

Обязательно как можно раньше проводить ЭЭГ у детей с подозрением на ДСГ после поступления

в стационар. Длительность исследования необходимо выбирать, исходя из частоты приступов, так как желательна регистрация нескольких эпизодов. Непостоянство локализации иктальной эпилептиформной активности и отсутствие ее корреляции с локационными клиническими феноменами можно рассматривать в качестве благоприятного прогностического признака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д. Доброкачественные эпилептические приступы в младенчестве. Российский вестник педиатрии и перинатологии 2010;5(55):58–63. [Belousova E.D. Benign epileptic seizures in infancy. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2010;5(55):58–63. (In Russ.)].
2. Пивоварова А.М., Белоусова Е.Д. Доброкачественные эпилепсии младенчества. Вестник эпидемиологии 2016;1:7–11. [Pivovarova A.M., Belousova E.D. Benign infantile epilepsy. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2016;1:7–11. (In Russ.)].
3. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676–85. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
4. Caraballo R.H., Gañez L., de Santos C.L. et al. Benign infantile seizures with mild gastroenteritis: study of 22 patients. *Seizure* 2009;18(10):686–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2009.09.006.
5. Castellazzi L., Principi N., Agostoni C., Esposito S. Benign convulsions in children with mild gastroenteritis. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(5):690–5. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.05.014.
6. Chen S.Y., Tsai C.N., Lai M.W. et al. Norovirus infection as a cause of diarrhea-associated benign infantile seizures. *Clin Infect Dis* 2009;48(7):849–55.
7. Cusmai R., Jocić-Jakubić B., Cantonetti L. et al. Convulsions associated with gastroenteritis in the spectrum of benign focal epilepsies in infancy: 30 cases including four cases with ictal EEG recording. *Epileptic Disord* 2010;12(4):255–61.
8. Durá-Travé T., Yoldi-Petri M.E., Gallinas-Victoriano F., Molins-Castiella T. Infantile convulsions with mild gastroenteritis: a retrospective study of 25 patients. *Eur J Neurol* 2011;18(2):273–8. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03120.x.
9. Hongou K., Konishi T., Yagi S. et al. Rotavirus encephalitis mimicking afebrile benign convulsions in infants. *Pediatr Neurol* 1998;18(4):354–7.
10. Hung J.J., Wen H.Y., Yen M.H. et al. Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile convulsion in children: clinical analysis of 40 cases. *Chang Gung Med J* 2003;26(9):654–9.
11. Imai K., Otani K., Yanagihara K. et al. Ictal video-EEG recording of three partial seizures in a patient with the benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis. *Epilepsia* 1999;40(10):1455–8.
12. Kang B., Kim D.H., Hong Y.J. et al. Comparison between febrile and afebrile seizures associated with mild rotavirus gastroenteritis. *Seizure* 2013;22(7):560–4.
13. Kawano G., Oshige K., Syutou S. et al. Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: a retrospective study of 39 cases including virological tests and efficacy of anticonvulsants. *Brain Dev* 2007;29(10):617–22.
14. Keidan I., Shif I., Keren G., Passwell J.H. Rotavirus encephalopathy: evidence of central nervous system involvement during rotavirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(9):773–5.
15. Komori H., Wada M., Eto M. et al. Benign convulsions with mild gastroenteritis: a report of 10 recent cases detailing clinical varieties. *Brain Dev* 1995;17(5):334–7.
16. Lacasa Maseri S., Ramos Fernandez J.M., Moreno Perez D. et al. Gastroenteritis related seizures: study of incidence and clinical analysis. *An Pediatr (Barc)* 2013;79(3):162–6.
17. Lee E.H., Chung S. A comparative study of febrile and afebrile seizures associated with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2013;35(7):636–40. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.09.014.
18. Li T., Hong S., Peng X. et al. Benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis: an electroclinical study of 34 patients. *Seizure* 2014;23(1):16–9.
19. Maruyama K., Okumura A., Sofue A. et al. Ictal EEG in patients with convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2007;29(1):43–6. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.06.002.
20. Matsufuji H., Ichijima T., Isumi H., Furukawa S. Low-dose carbamazepine therapy for benign infantile convulsions. *Brain Dev* 2005;27(8):554–7.
21. Morooka K. Convulsions and mild diarrhea. *Shonika (Tokyo)* 1982;23:131–7.
22. Payne D.C., Baggs J., Zerr D.M. et al. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis* 2014;58(2):173–7.
23. Saadeldin I.Y. Electroclinical features of benign infantile seizures with mild gastroenteritis. *Epileptic Disord* 2011;13(1):8–17.
24. Sugata K., Taniguchi K., Yui A. et al. Analysis of rotavirus antigenemia and extraintestinal manifestations in children with rotavirus gastroenteritis. *Pediatrics* 2008;122(2):392–7.
25. Verrotti A., Moavero R., Vigeveno F. et al. Long-term follow-up in children with benign convulsions associated with gastroenteritis. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(5):572–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.04.006.
26. Verrotti A., Nanni G., Agostinelli S. et al. Benign convulsions associated with mild gastroenteritis: a multicenter clinical study. *Epilepsy Res* 2011;93(2–3):107–14. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.11.004.
27. Verrotti A., Tocco A.M., Coppola G.G. et al. Afebrile benign convulsions with mild gastroenteritis: a new entity? *Acta Neurol Scand* 2009;120(2):73–9. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01154.x.
28. Weng W.C., Hirose S., Lee W.T. Benign convulsions with mild gastroenteritis: is it associated with sodium channel gene SCN1A mutation? *J Child Neurol* 2010;25(12):1521–4. DOI: 10.1177/0883073810370898.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Ю. Ноговицын / V.Yu. Nogovitsyn: <http://orcid.org/0000-0001-7727-8527>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 10.03.2018. **Принята к публикации:** 10.03.2019.

Article received: 10.03.2018. **Accepted for publication:** 10.03.2019.

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).

Представлена 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»),
- информированное согласие пациентов (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.

БУДУЩЕЕ ПАЦИЕНТОВ ЗАЩИЩЕНО.



Неконтролируемая
эпилепсия — это серьезная
неврологическая проблема^{1,2}

Более 1/3 пациентов с эпилепсией
имеют фармакорезистентную форму³⁻⁶



VNS-терапия — стимуляция блуждающего нерва

- сокращение частоты приступов⁷
- снижение тяжести приступов^{8,9}
- более быстрое восстановление
после приступа^{8,9}



Ссылки: 1. Kanemura H and Aihara M. J Neurol Neurophysiol 2013;S2:006. 2. Sillanpää M and Shinner S. N Engl J Med 2010;363:2522-2529 3. Mohanraj R, et al. Eur J Neurol 2006;13:277-282. 4. Alexopoulos AV. Epileptology 2013;1:38-42. 5. Callaghan B, et al. Epilepsia 2011;52(3): 619-626. 6. Kwan P and Brodie MJ. N Engl J Med 2000;342:314-319. 7. Elliott RE, et al. Epilepsy Behav 2011;20(3):478-483. 8. Boon P, et al. Seizure 2015;32:52-61. 9. Fisher RS, et al. Neuromodulation 2016;19(2):188-195.

Производитель:
LivaNova USA, Inc.
100 Cyberonics Blvd.
Houston, TX 77058 USA
www.VNSTherapy.com

Уполномоченный представитель производителя в России:
ООО «СОРИН ГРУП РУС»
123458, Россия, г. Москва
Маршала Прошлякова ул., 30
Тел: +7.495.228.05.54.
E-mail: info.rus@livanova.com

© 2019 LivaNova USA, Inc., стопроцентное дочернее предприятие компании LivaNova PLC.
Все права принадлежат LivaNova USA, Inc.

Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2009/05413 от 08 февраля 2019 года
Информация адресована специалистам здравоохранения

Дата подготовки материала: июнь 2019

LivaNova — на защите будущего пациентов

LivaNova
Health innovation that matters