

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Эпилептическая энцефалопатия,
вызванная микроделецией 1p36*

*Ишемический инсульт в детском
возрасте как осложнение COVID-19*

Синдром Якобсена

Инсульт в перинатальном периоде

*Нарушение речевого развития у детей
и эффективность препарата
«Когитум»*

*Первый объединенный российский
опыт применения перампанела
у детей и подростков с эпилепсией
в повседневной клинической практике*



ТОМ 17

№

2

2 0 2 2

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

www.rjcn.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 17
№ 2
2 0 2 2

Учредители:

А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Адрес редакции:

115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

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

Редактор А.В. Лукина

Корректор Т.Н. Помилуйко

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова

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

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

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

и массовых коммуникаций

ПИ № ФС 77-22926

от 12 января 2006 г.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

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

Русский журнал детской
неврологии.

2022. Том 17. № 2. 1–64.

Сдано в печать: 00.08.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022

Подписной индекс в каталоге

«Пресса России» — 88083

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

Тираж 2000 экз. Бесплатно

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

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

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

VOL. 17
№ 2
2022

FOUNDED IN 2006

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

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

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary

in Charge O.A. Pylaeva

e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations,
journalist E.K. Moiseeva

Editor A.V. Lukina

Proofreader T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription & Distribution Service:

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

base@abvpress.ru

Project Manager

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

a.donskih@abvpress.ru

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

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

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

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

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

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

Russkiy Zhurnal Detskoy Nevrologii.
2022. Volume 17. № 2. 1–64.
Submitted: 00.08.2022.

© PH "ABV-Press", 2022.

Pressa Rossii catalogue index:
88083.

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

2000 copies. Free distribution.

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<i>О.А. Рахманина, И.В. Волков, О.К. Волкова, Ю.А. Александров, М.В. Бархатов, И.С. Бахтин, Г.М. Бережная, С.Р. Болдырева, Е.Н. Бочкова, Е.К. Горбунова, А.Ю. Карась, Д.В. Морозов, С.Р. Нурмухаметова, Н.Ю. Перунова, С.Н. Сивкова, Е.В. Телегина, Т.Р. Томенко, Ж.М. Цоцонава</i>	
Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике	8
<i>А.В. Петрова, Е.А. Морозова, А.А. Хасанов</i>	
Анализ регресса транзиторной неврологической симптоматики у новорожденных при физиологических родах	21
<i>М.Ю. Бобылова</i>	
Применение препарата «Когитум» у детей с речевыми нарушениями	30

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<i>М.Ю. Бобылова, О.В. Конурина, Н.А. Боровикова, В.А. Чадаев</i>	
Эпилептическая энцефалопатия, вызванная микроделецией 1p36: обзор литературы и описание 3 клинических случаев	37
<i>А.М. Щетинина, В.П. Иванов, А.В. Ким, Г.Г. Иванова, В.А. Малько, Т.М. Алексеева</i>	
Ишемический инсульт в детском возрасте: осложнение течения COVID-19 (описание клинического случая и обзор литературы)	47
<i>А.В. Сыркина, Н.В. Чебаненко, В.П. Зыков, Н.С. Михайлова</i>	
Синдром Якобсена: обзор литературы и клиническое наблюдение	55
<i>К.В. Макеева, А.А. Макарова, А.А. Усынина</i>	
Перинатальный инсульт (клиническое наблюдение)	61

CONTENTS

ORIGINAL REPORT

- O.A. Rakhmanina, I.V. Volkov, O.K. Volkova, Yu.A. Aleksandrov, M.V. Barkhatov, I.S. Bakhtin, G.M. Berezhnaya, S.R. Boldyreva, E.N. Bochkova, E.K. Gorbunova, A.Yu. Karas, D.V. Morozov, S.R. Nurmukhametova, N.Yu. Perunova, S.N. Sivkova, E.V. Telegina, T.R. Tomenko, Zh.M. Tsotsonava*
The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. 9
- A.V. Petrova, E.A. Morozova, A.A. Khasanov*
Analysis of the regression of transient neurological symptoms in newborns during physiological childbirth 21
- M.Yu. Bobylova*
Therapy with Cogitum in children with speech disorders 30

CLINICAL CASE

- M.Yu. Bobylova, O.V. Konurina, N.A. Borovikova, V.A. Chadaev*
Epileptic encephalopathy caused by 1p36 deletion: literature review and case series 37
- A.M. Shchetinina, V.P. Ivanov, A.V. Kim, G.G. Ivanova, V.A. Malko, T.M. Alekseeva*
Ischemic stroke in a pediatric patient: complication of the course of COVID-19 (clinical case and literature review) 47
- A.V. Syrkina, N.V. Chebanenko, V.P. Zykov, N.S. Mikhailova*
Jacobsen syndrome. Literature review and a case report. 55
- K.V. Makeeva, A.A. Makarova, A.A. Ushynina*
Perinatal stroke (a case report) 61

Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике

О.А. Рахманина¹, И.В. Волков², О.К. Волкова³, Ю.А. Александров⁴, М.В. Бархатов⁵, И.С. Бахтин⁶, Г.М. Бережная⁷, С.Р. Болдырева⁸, Е.Н. Бочкова⁹, Е.К. Горбунова¹⁰, А.Ю. Карась¹¹, Д.В. Морозов¹², С.Р. Нурмухаметова¹³, Н.Ю. Перунова¹⁴, С.Н. Сивкова¹⁵, Е.В. Телегина¹⁶, Т.Р. Томенко¹⁷, Ж.М. Цоцонава¹⁸

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ООО «СибНейроМед»; Россия, 630091 Новосибирск, Вокзальная магистраль, 5;

³ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи»; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 3;

⁴ООО «Гомеопатическая практика»; Россия, 664009 Иркутск, ул. Советская, 124В;

⁵ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 660037 Красноярск, ул. Коломенская, 26;

⁶ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350007 Краснодар, площадь Победы, 1;

⁷ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029 Ставрополь, ул. Семашко, 3;

⁸СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»; Россия, 198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

⁹ГБУЗ «Областная детская клиническая больница»; Россия, 344015 Ростов-на-Дону, ул. 339-й Стрелковой Дивизии, 14;

¹⁰ГБУЗ «Областная клиническая больница»; Россия, 236016 Калининград, ул. Клиническая, 74;

¹¹МЦ «Эпицентр»; Россия, 410071 Саратов, ул. Большая Садовая, 151/8;

¹²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

¹³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450000 Уфа, ул. Ленина, 3;

¹⁴ООО «Медицинский центр «Неврология»; Россия, 620146 Екатеринбург, ул. Амундсена, 52;

¹⁵ГБУЗ «Детская городская больница №8»; Республика Татарстан, 420061 Казань, ул. Бари Галеева, 11;

¹⁶ООО «Весна Медиал Групп»; Россия, 614015 Пермь, ул. Монастырская, 95Г;

¹⁷ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620083, Екатеринбург, ул. Ленина, 51;

¹⁸ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 414000 Астрахань, ул. Бакинская, 121

Контакты: Ольга Александровна Рахманина olga-rakh@yandex.ru

Введение. Данные повседневной клинической практики помогают получить больше информации об эффектах и переносимости терапии. Однако данные о применении перампанела у детей в России остаются ограниченными.

Цель — провести ретроспективный анализ эффективности и переносимости перампанела у детей и подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы. В 18 центрах наблюдались 106 детей 4–18 лет, получавших перампанел в составе комбинированной терапии эпилепсии. Анализовались частота приступов в 1–3-й месяц, через 6 и 12 мес лечения, наличие и тип нежелательных явлений (НЯ). Основными оцениваемыми параметрами эффективности были купирование приступов и значимое (≥ 50 %) снижение частоты приступов, все остальные случаи (< 50 % снижение или отсутствие изменений частоты приступов, учащение приступов) считались отсутствием эффекта. Оцениваемыми параметрами безопасности были доля пациентов с наличием или отсутствием НЯ, частота отмены перампанела из-за НЯ.

Результаты. Для сравнения было выделено 3 возрастные группы: дети 4–6, 7–11 и 12–17 лет. Эффективность применения перампанела составила 69 % (23,6 % — купирование приступов, 45,3 % — снижение частоты приступов на ≥ 50 %). При этом средняя продолжительность наблюдения эффекта составила $7,3 \pm 4,1$ мес. Не выявлено достоверной разницы в эффективности между возрастными группами. Однако несколько большая эффективность перампанела отмечалась в группе подростков: отсутствие эффекта в виде купирования или значимого снижения частоты приступов отмечено только у 25,5 % при 40 % у детей 4–11 лет. Среди пациентов с неэффективностью аггравация

приступов отмечалась у 3,8 %. НЯ отмечались только у 23 % пациентов, при этом реже всего – в группе подростков (11,8 %), и чаще всего – у детей в возрасте 7–11 лет (40 %). Наиболее частым НЯ была заторможенность и/или сонливость. Отмена перампанела из-за НЯ потребовалась в 7,6 % случаев.

Выводы. Перампанел в повседневной клинической практике продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость у детей с 4 лет и подростков с парциальными (фокальными) и вторично-генерализованными приступами. Возникающие НЯ не являлись серьезными и крайне редко приводили к отмене препарата. Результаты сопоставимы с результатами исследований III фазы и предыдущими наблюдениями в условиях повседневной практики. Целесообразно дополнительно изучить применение перампанела у детей с первично-генерализованными приступами.

Ключевые слова: эпилепсия, новый антиэпилептический препарат, перампанел, эффективность и переносимость у детей и подростков, повседневная клиническая практика

Для цитирования: Рахманина О.А., Волков И.В., Волкова О.К. и др. Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-8-20

The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice

O.A. Rakhmanina¹, I.V. Volkov², O.K. Volkova³, Yu.A. Aleksandrov⁴, M.V. Barkhatov⁵, I.S. Bakhtin⁶, G.M. Berezhnaya⁷, S.R. Boldyreva⁸, E.N. Bochkova⁹, E.K. Gorbunova¹⁰, A. Yu. Karas¹¹, D.V. Morozov¹², S.R. Nurmukhametova¹³, N. Yu. Perunova¹⁴, S.N. Sivkova¹⁵, E.V. Telegina¹⁶, T.R. Tomenko¹⁷, Zh.M. Tsotsonava¹⁸

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²"SibNeuroMed" LLC; 5 Vokzalnaya magistral, Novosibirsk 630091, Russia;

³City Children's Clinical Emergency Hospital; 3 Krasnyy prospect, Novosibirsk 630091, Russia;

⁴"Homeopathic practice" LLC; 124B Sovetskaya St., Irkutsk 664009, Russia;

⁵Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 26 Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia;

⁶Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health of the Krasnodar Region; 1 Ploschad Pobedy, Krasnodar 350007, Russia;

⁷Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol 355029, Russia;

⁸Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center for High Medical Technologies; 14 Avangardnaya St., Saint Petersburg 198205, Russia;

⁹Regional Children's Clinical Hospital; 339-oy Strelkovoy Divizii St., Rostov-on-Don 344015, Russia;

¹⁰Regional Clinical Hospital; 74 Klinicheskaya St., Kaliningrad 236016, Russia;

¹¹MC "Epicenter"; 151/8 Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410071, Russia;

¹²Chair of Children's Neurology, Kazan State Medical Academy; 11 Mushtary St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan;

¹³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450000, Russia;

¹⁴"Medical Center Neurology" LLC; 52 Amundsena St., Ekaterinburg 620146, Russia;

¹⁵Children's City Hospital No. 8; 11 Bari Galeeva St., Kazan 420061, Republic of Tatarstan;

¹⁶"Vesna Medical Group" LLC; 95G Monastyrskaya St., Perm 614015, Russia;

¹⁷Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin; 51 Lenina St., Ekaterinburg 620083, Russia;

¹⁸Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia

Contacts: Olga Aleksandrovna Rakhmanina olga-rakh@yandex.ru

Background. Real world data help to provide more information on the effects and tolerability of therapy. However, data on the use of perampanel in Russian population of children remain limited.

Aim. To conduct a retrospective analysis of perampanel efficacy and tolerability in children and adolescents with epilepsy in real clinical practice.

Materials and methods. A total of 106 children aged 4–18 years receiving perampanel as part of combination therapy for epilepsy were observed at 18 centers. Seizure frequency at 1–3, after 6 and 12 months of treatment, presence and type of adverse events (AEs) were analyzed. The main assessed efficacy parameters were seizure control, significant (≥ 50 %) decrease in seizure frequency. All other outcomes (< 50 % decrease, no change or increased seizure frequency) were considered to be no effect. The assessed safety parameters were the percentage of patients with or without AEs and the percentage of perampanel withdrawals due to AEs.

Results. We defined 3 age groups for comparison: children 4–6, 7–11 and 12–17 years old. Perampanel efficacy was 69 % (seizure control – 23.6 %, ≥ 50 % decrease in seizure frequency – 45.3 %). The mean duration of the effect was 7.3 ± 4.1 months. No significant difference in efficacy between age groups was found. However, some greater efficacy of perampanel was noted in adolescents: absence of effect in the form of remission or significant decrease in seizures frequency was noted only in 25.5 %, with 40 % in children 4–11 years old. Among those with inefficacy, 3.8 % reported

seizure aggravation. AEs occurred in only 23 % of patients, with the least frequent occurrence in adolescents (11.8 %) and the most frequent in children aged 7–11 years (40 %). The most frequent AEs was sluggishness and/or drowsiness. Discontinuation of perampanel due to AEs was required in 7.6 %.

Conclusion. Perampanel has demonstrated high efficacy and good tolerability in real clinical practice among children from 4 years of age and adolescents with partial (focal) and secondary generalized seizures. The AEs that developed were not serious and very rarely led to withdrawal of the therapy. The results are comparable to those of phase III studies and previous real-world data. The usage of perampanel in children with primary generalized seizures should be further investigated.

Keywords: epilepsy, new antiepileptic drug, perampanel, efficacy and tolerability, among children and adolescents, real world data

For citation: Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Volkova O.K. et al. The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-8-20

Введение

Эпилепсия является распространенным заболеванием в детском и подростковом возрасте: заболеваемость эпилепсией составляет от 41 до 187 случаев на 100 тыс. детей, распространенность — от 3,2 до 5,5 на 1000 в развитых странах [12, 14]. Несмотря на прогресс в ведении пациентов с эпилепсией в последние годы, у значимой части пациентов отмечается недостаточный контроль приступов [12].

Одним из новых антиэpileптических препаратов (АЭП) является перампанел — неконкурентный селективный антагонист α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат (АМРА) рецепторов с уникальным механизмом действия. Перампанел связывается с АМРА-глутаматными рецепторами на постсинаптических нейронах. Подавляя глутаматергическую передачу импульсов на постсинаптическом уровне, перампанел уменьшает частоту эpileптических приступов и препятствует их развитию [3, 8, 19, 20].

Перампанел показан для дополнительного лечения парциальных приступов с вторично-генерализованными приступами (ВГП) или без них у детей в возрасте от 4 до 11 лет с эпилепсией, у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с эпилепсией; для дополнительного лечения первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей в возрасте от 7 до 11 лет с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ), у взрослых и подростков в возрасте от 12 лет с ИГЭ. Для таблетированной лекарственной формы существует ограничение по массе тела: перампанел может назначаться детям от 4 до 11 лет с массой тела ≥ 30 кг [3, 4].

В России одобрение Министерства здравоохранения на расширение показаний к применению перампанела у детей с 4 лет при парциальных (фокальных) приступах и с 7 лет у детей с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами при ИГЭ было получено в декабре 2020 г. [5, 7]. Основанием для расширения показаний было многоцентровое открытое исследование III фазы 311, в котором перампанел продемонстрировал свою эффективность у детей

и подростков в возрасте от 4 до 12 лет при фокальных и генерализованных приступах [15, 25]. В этом исследовании после скрининга в течение 4 нед детям от 4 до 11 лет включительно с фокальными приступами, билатеральными и генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП) дополнительно назначали перампанел и наблюдали в течение 23 нед, включая период титрования в первые 11 нед. Пациенты были разделены на 2 группы по возрасту и сопутствующему применению фермент-индуцирующих АЭП (от ≥ 4 до < 7 лет и от ≥ 7 до < 12 лет). Оценивали безопасность, переносимость, эффективность, а также фармакокинетику и фармакодинамику перампанела в форме суспензии при назначении 1 раз в сутки. Из 180 включенных пациентов завершили исследование 146 (81 %). У 14 (8 %) больных причиной отмены терапии были нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ были сонливость (26 %) и назофарингит (19 %). Вместе с тем у пациентов не отмечалось значимых нарушений в когнитивной сфере, лабораторных показателях, электрокардиограмме (ЭКГ) и основных функциональных показателях. Снижение медианы частоты приступов за 28 дней у детей с фокальными приступами составило 40 %, у пациентов с фокальными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические — 59 %, у пациентов с ГТКП — 69 %. Доля респондеров с уменьшением частоты приступов на 50 % и более среди пациентов с фокальными приступами составила 47 %, доля свободных от приступов — 12 %; среди больных с фокальными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы — 65 и 19 %, среди пациентов с ГТКП — 64 и 55 % соответственно. Терапевтический ответ не зависел от возраста ребенка и применения фермент-индуцирующих АЭП. Таким образом, результаты данного исследования III фазы убедительно продемонстрировали, что дополнительная терапия перампанелом характеризуется хорошим профилем безопасности, переносимости и эффективности у детей от 4 до < 12 лет с фокальными или ГТКП [15].

Однако в проспективных исследованиях III фазы имеются обусловленные дизайном ограничения в отборе пациентов в группы и методах исследований, что осложняет экстраполяцию их результатов на широкую популяцию пациентов. Чтобы дополнить полученные в ходе исследований III фазы результаты, необходимо получать и обобщать данные повседневной клинической практики, что помогает получить более широкое представление об эффектах и переносимости терапии тем или иным препаратом, и сформировать доказательную базу, необходимую для включения препарата в клинические рекомендации и перечни лекарственных средств [1, 2, 6, 9, 10, 16].

В мире накапливается все больше данных повседневной клинической практики, убедительно демонстрирующих преимущества перампанела при применении в детской популяции [13, 17, 22–24]. Однако в России такого рода данные остаются ограниченными. В 2021 г. были опубликованы катамнестические данные 136 пациентов 4–18 лет, получавших дополнительную терапию перампанелом: со структурной фокальной эпилепсией (60 пациентов), генетической эпилепсией (61 пациент с синдромами Драве, Ангельмана, болезнью Лафора, мутациями в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022*, хромосомными микроделециями и т. п.), фокальной эпилепсией неустановленной этиологии (12 пациентов) и идиопатической эпилепсией (3 пациента) [8]. Ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % отмечены у 79,4 % пациентов, в том числе ремиссия у 27,9 % больных. НЯ отмечались у 30,1 % пациентов, 11 % из них прекратили прием в связи с проблемами переносимости, преимущественно в связи с психиатрическими НЯ (5,9 % от общего числа пациентов). Эти данные обобщают наблюдение за пациентами в одном центре — Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки. С учетом этого показательным было бы обобщение данных нескольких центров, расположенных в разных городах России. Это и определило цель нашего наблюдения.

Цель — провести ретроспективный анализ эффективности и переносимости перампанела у детей и подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики.

Материалы и методы

Наблюдаемую группу составили 106 детей с парциальными эпилептическими приступами, получавших в комбинированной терапии эпилепсии препарат перампанел.

Критерии включения пациентов: возраст от 4 до 18 лет независимо от пола; подтвержденный клинически и дополнительными методами обследования (электроэнцефалография, нейровизуализация) диагноз эпилепсии; наличие парциальных эпилептических

приступов с вторичной генерализацией и без нее; наличие в текущей терапии как минимум 1 АЭП к моменту назначения перампанела; назначение и получение комбинированной терапии перампанелом в течение 12-месячного периода наблюдения, к моменту ретроспективной оценки эффективности и переносимости терапии перампанелом; наличие в медицинской документации всех ответов на поставленные в анкетах вопросы.

Критерии исключения: дети младше 4 лет и взрослые с 18 лет и старше; наличие псевдоэпилептических приступов; отсутствие терапии АЭП к моменту назначения перампанела; наличие пробелов в данных медицинской документации с невозможностью ответить на вопросы анкеты.

Данные получены из различных регионов РФ путем анкетирования практикующих врачей неврологов-эпилептологов из 18 занимающихся лечением эпилепсии центров в 2016–2017 гг. Сведения в анкетах включали пол, возраст пациентов, форму эпилепсии, тип, частоту приступов и длительность заболевания на момент назначения перампанела, количество АЭП в анамнезе и текущую терапию. На фоне терапии перампанелом анализировалась частота приступов в 1–3-й месяц лечения, через 6 и 12 мес, наличие и тип НЯ. Анкеты также включали общую оценку состояния здоровья пациента лечащим врачом в процессе терапии перампанелом. Применялась 5-балльная оценочная шкала со следующей градацией: – 1–2 — определенно или возможно хуже с момента начала лечения; 0 — так же, как и до лечения; +1–2 — возможно или определенно лучше с момента начала лечения. С учетом сбора данных до вступления в силу новой классификации эпилепсии и эпилептических приступов 2017 г. при определении формы эпилепсии и типа эпилептических приступов в анкете применялись Международная классификация эпилепсий и эпилептических синдромов 1989 г. и Международная классификация эпилептических приступов ILAE 1981 г.

Основными оцениваемыми параметрами были: 1) эффективность терапии по 3 градациям: купирование приступов, значимое (≥ 50 %) снижение частоты приступов, все остальные случаи (< 50 % снижение или отсутствие изменений частоты приступов, учащение приступов) считались отсутствием эффекта; 2) переносимость терапии: доля пациентов с наличием или отсутствием НЯ, частота отмены перампанела из-за НЯ. Дополнительными параметрами были оценка динамики частоты парциальных и ВГП по медиане приступов до лечения, в 1, 6 и 12-й месяцы лечения, процентное соотношение типов НЯ и общая оценка состояния здоровья пациента лечащим врачом.

Этические аспекты. Анализ данных проводился в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации ВМА по соблюдению этических норм

при проведении медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Подписание пациентами информированного согласия не предусмотрено в связи с ретроспективным характером работы.

Статистическая обработка данных проводилась в таблицах Excel с абсолютными и относительными значениями, сравнительный анализ выполнялся с использованием критерия χ^2 для качественных признаков, t -критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей и U -критерия Манна–Уитни для количественных признаков, различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст детей, включенных в анализ, составил $10,8 \pm 4,2$ года, из них 53 мальчика и 53 девочки. Для сравнения было выделено 3 возрастные группы: дети дошкольного возраста — 4–6 лет; младший школьный возраст — 7–11 лет; старший школьный возраст (подростки) — 12–17 лет. Основные клинические характеристики групп до лечения перампанелом представлены в табл. 1. Как видно из таблицы, достоверные демографические различия в группах, безусловно, касались среднего возраста, однако они были сопоставимы по полу. В отношении заболевания большинство (>85 %) пациентов во всех группах имели симптоматические фокальные или мультифокальные эпилепсии. Отметим, что многие пациенты имели несколько типов приступов, но при этом группы были сопоставимы по их типам. Во всех группах чаще встречались сложные парциальные приступы (44–60 %) и ВГП (36–55 %). Часть пациентов имели сочетание парциальных и генерализованных приступов, также врачи в анкетах отмечали другие приступы с неизвестным началом, а в примечаниях к анкете это, как правило, были эпилептические спазмы. Эти данные указывают на то, что определенная часть детей, включенных в анализ, страдала эпилептическими энцефалопатиями, что также косвенно подтверждается фактом, что симптоматические мультифокальные эпилепсии преимущественно (48 %) встречались в дошкольной возрастной группе 4–6 лет (см. табл. 1). Несмотря на то, что медиана частоты парциальных приступов в месяц была несколько выше в группе дошкольного возраста, в целом статистически достоверной разницы по частоте приступов не выявлено. Единственным показателем в отношении заболевания, который достоверно различался в возрастных группах, была длительность заболевания к моменту назначения перампанела. Логично, что большинство детей в группе 4–6 лет имели длительность заболевания <5 лет (64 %), в то время как в группах 7–11 и 12–17 лет длительность заболевания, как правило, составляла >5 лет (77 и 88 % соответственно).

В отношении терапевтического анамнеза (табл. 2) большинство пациентов во всех возрастных группах

возможно отнести к фармакорезистентным, так как к моменту назначения перампанела к ним уже применялось 3–4 схемы антиэпилептической терапии и более. Как правило, пациенты находились на дуотерапии АЭП (53–63 %), т. е. перампанел назначался 3-м препаратом в комбинации. Наиболее частыми АЭП в комбинации были вальпроевая кислота, леветирацетам и топирамат.

Значимые различия обнаружены в дозировании перампанела в зависимости от возрастной группы (см. табл. 2). Так, достоверные различия в среднесуточной дозе перампанела отмечались между группами 4–6 лет — 3,7 мг/сут и 12–17 лет — 8,8 мг/сут ($p = 0,049$). При этом наиболее часто (рис. 1) у детей в дошкольном возрасте применялась доза 4 мг/сут, в младшем школьном — 6 и 4 мг/сут, а в подростковом — 8 мг/сут ($p < 0,01$). Отметим также, что на практике при титрации перампанела у детей до 4 мг/сут эпилептологами применялся шаг в 1 мг, при дозе >4 мг/сут — стандартный шаг в 2 мг. Такой подход к дозированию отражает применение препарата в повседневной клинической практике в условиях приобретения первого опыта назначения препарата у пациентов данной возрастной категории. Важно отметить, что, согласно утвержденной в России инструкции по применению, перампанел назначается начиная с дозы 2 мг/сут. Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом в 2 мг (1 раз в неделю либо 1 раз в 2 нед с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы 4–8 мг/сут (при парциальных приступах) и 8 мг/сут (при первично-генерализованных тонико-клонических приступах). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сут возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сут с шагом в 2 мг. Не допускается делить таблетку на части, так как в этом случае невозможно точно определить получаемую дозу препарата (на таблетке нет риски) [3].

В целом эффективность применения перампанела в комбинированной терапии у детей и подростков составила 69 % (23,6 % — купирование приступов, 45,3 % — значимое снижение частоты приступов) (табл. 3). При этом средняя продолжительность наблюдения эффекта составила $7,3 \pm 4,1$ мес. Не выявлено достоверной разницы в эффективности между возрастными группами. Однако несколько большая эффективность перампанела отмечалась в группе подростков: отсутствие эффекта в виде купирования или значимого снижения приступов отмечено только у 25,5 % пациентов, и у 40 % детей в более младшем возрасте (4–11 лет). Среди пациентов с неэффективностью аггравация приступов отмечалась у 3,8 %. При этом в течение 12 мес наблюдения эпилептологи отменили препарат из-за учащения приступов или неэффективности всего 12 (11,3 %) пациентам. Отметим,

Таблица 1. Основные клинические характеристики пациентов до лечения перампанелом

Table 1. Main clinical characteristics of patients before treatment with perampanel

Показатель Parameter	Группа Group			p*
	4–6 лет, n = 25 4–6 years old, n = 25	7–11 лет, n = 30 7–11 years old, n = 30	12–17 лет, n = 51 12–17 years old, n = 51	
Средний возраст, лет Average age, years	5,1 ± 0,9	9,5 ± 1,5	14,4 ± 2,0	<0,05
Соотношение по полу, мужской/женский Gender ratio, male/female	13/12	13/17	27/24	0,688
Длительность заболевания, лет, n (%): Disease duration, years, n (%):				
<5	16 (64,0)	7 (23,3)	6 (11,8)	<0,001
5–10	9 (36,0)	21 (70,0)	30 (59,0)	
>10	0	2 (6,7)	15 (29,4)	
Форма эпилепсии, n (%): Form of epilepsy, n (%):				
СФЭ SFE	11 (44,0)	13 (43,3)	33 (64,7)	0,146
СмФЭ SME	12 (48,0)	13 (43,3)	11 (21,5)	
КФЭ CFE	2 (8,0)	4 (13,4)	7 (13,7)	
Типы приступов**, n (%): Seizure types**, n (%):				
ППП без ВГ SPS without SG	4 (16,0)	6 (20,0)	17 (33,3)	>0,05
СПП без ВГ CPS without SG	11 (44,0)	18 (60,0)	27 (53,0)	
ВГП SGS	9 (36,0)	11 (36,7)	28 (55,0)	
сочетание ПП и ГП, с НН combination of PS and GS, with UO	9 (36,0)	8 (26,7)	5 (9,8)	
Медиана частоты приступов, в месяц: Median seizure frequency, per month:				
ППП/СПП без ВГ SPS/CPS without SG	52,5	25	30	>0,05
ВГП SGS	3	4	4,5	
сочетание ПП и ГП combination of PS and GS	30	30	25	

*Статистическая достоверность различий: критерий χ^2 между 3 возрастными группами. **Большинство пациентов имели несколько типов приступов.

Примечание. СФЭ – симптоматическая фокальная эпилепсия; СмФЭ – симптоматическая мультифокальная эпилепсия; КФЭ – криптогенная фокальная эпилепсия; ППП – простые парциальные приступы; СПП – сложные парциальные приступы; ВГ – вторичная генерализация; ВГП – вторично-генерализованные приступы; ПП – парциальные приступы; ГП – генерализованные приступы; НН – неизвестное начало.

*Statistical significance of differences: χ^2 test between 3 age groups. **Most patients had several types of seizures.

Note. SFE – symptomatic focal epilepsy; SME – symptomatic multifocal epilepsy; CFE – cryptogenic focal epilepsy; SPS – simple partial seizures; CPS – complex partial seizures; SG – secondary generalization; SGS – secondary generalized seizures; PS – partial seizures; GS – generalized seizures; UO – unknown onset.

что данные показатели эффективности являются очень высокими, учитывая, что большинство пациентов по фармакоанамнезу попадали под критерий фармако-резистентности, как показано выше, а часть детей имели тяжелые формы эпилептической энцефалопатии. Интересен тот факт, что у подростков на высокую

эффективность перампанела не повлияли относительно более высокая длительность заболевания (≥ 5 лет; 88 %) и более частая (55 %) встречаемость ВГП (см. табл. 1). Вероятно, из анализируемых факторов на эффективность повлияла разница в среднесуточной дозе перампанела между детьми (4–6 и 7–11 лет) и подростками

Таблица 2. Основные характеристики антиэпилептической терапии пациентов

Table 2. Main characteristics of antiepileptic therapy of patients

Показатель Parameter	Группа Group			p*
	4–6 лет, n = 25 4–6 years old, n = 25	7–11 лет, n = 30 7–11 years old, n = 30	12–17 лет, n = 51 12–17 years old, n = 51	
АЭП в анамнезе, число схем, n (%): History of AED, number of regimens, n (%):				
1–2	1 (4,0)	1 (3,3)	2 (4,0)	0,546
3–4	11 (44,0)	8 (26,7)	13 (25,5)	
≥5	13 (52,0)	21 (70,0)	36 (70,5)	
Терапия на момент начала приема перампанела, n (%): Therapy at the start of perampanel use, n (%):				
монотерапия monotherapy	4 (16,0)	6 (20,0)	15 (29,4)	0,116
дуотерапия duotherapy	14 (56,0)	16 (53,3)	32 (62,8)	
тритерапия tritherapy	7 (28,0)	8 (26,7)	4 (7,8)	
Наиболее частые АЭП в комбинации с перампанелом, n (%): The most common AED in combination with perampanel, n (%):				
ВПК VPA	15 (60,0)	13 (43,0)	33 (65,0)	0,319
ЛЕВ LEV	12 (48,0)	13 (43,0)	12 (24,0)	
ТПМ TPM	7 (28,0)	8 (27,0)	11 (22,0)	
4-й по частоте 4 th in frequency	ЗНС/ZNS 4 (16,0)	ОКС/OXC 5 (17,0)	ОКС/OXC 10 (20,0)	
Среднесуточная доза перампанела, мг/сут Average daily dose of perampanel, mg/day	3,7 ± 1,3	5,0 ± 2,5	8,8 ± 2,2	<0,05

*Статистическая значимость различий: критерий χ^2 между 3 возрастными группами.

Примечание. АЭП – антиэпилептический препарат; ВПК – вальпроевая кислота; ЛЕВ – левитирацетам; ТПМ – топирамат; ЗНС – зонисамид; ОКС – окскарбазепин.

*Statistical significance of differences: χ^2 test between 3 age groups.

Note. AED – antiepileptic drug; VPA – valproic acid; LEV – levetiracetam; TPM – topiramate; ZNS – zonisamide; OXC – oxcarbazepine.

(12–17 лет). Эти результаты согласуются с данными о стандартной нижней границе терапевтической дозы – 4 мг/сут [3].

При оценке динамики частоты приступов (рис. 2) обращает на себя внимание быстрое и значительное снижение частоты всех типов приступов – простых/сложных парциальных без вторичной генерализации и ВГП – уже в 1-й месяц лечения. Однако в отношении парциальных приступов к 6 мес лечения отмечена стабилизация частоты и их сохранение на определенном уровне до 12 мес лечения. В отношении же ВГП отмечалось стойкое снижение частоты приступов в месяц на всем протяжении наблюдения с полным прекращением данного типа приступов у большинства пациентов. Так, прекращение ВГП отмечено у 25 (52 %) из 48 пациентов с наличием ВГП до начала лечения перампанелом.

В процессе наблюдения отмечена хорошая переносимость перампанела – НЯ отмечались только у 23 % пациентов (табл. 4). При этом в отличие от эффективности переносимость имела достоверные различия между возрастными группами. НЯ реже всего отмечались в группе подростков (11,8 %) и чаще всего – у детей в возрасте 7–11 лет (40 %). Вероятно, это связано с тем, что дети дошкольного возраста не всегда могут объективно отразить свои жалобы, и часть побочных эффектов на препараты в результате пропускаются, в то время как дети 7–11 лет более четко идентифицируют и транслируют свои ощущения. В группе подростков меньшее количество НЯ, возможно, объясняется реально лучшей переносимостью в силу возраста, а также более длительным опытом и точным подбором доз перампанела эпилептологами в этой

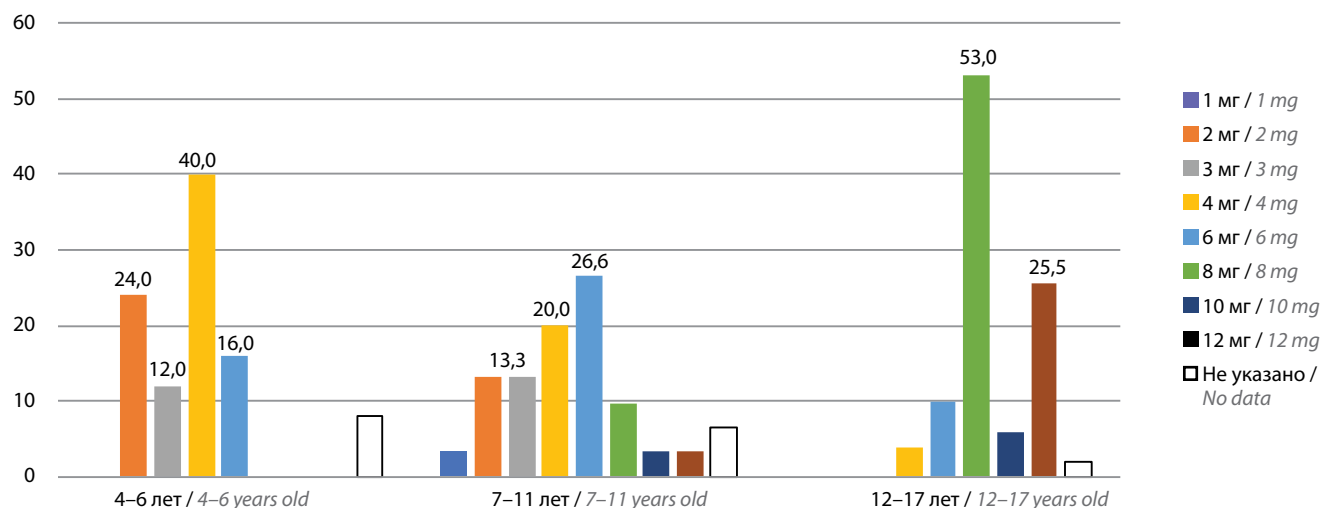


Рис. 1. Распределение пациентов в возрастных группах в зависимости от дозы перампанела в сутки, %

Fig. 1. Distribution of patients in age groups depending on the dose of perampanel per day, %

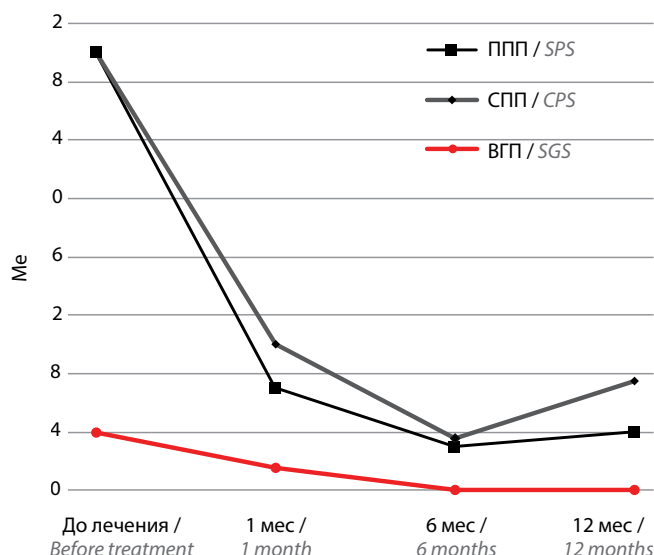


Рис. 2. Динамика частоты приступов в зависимости от типа приступов на фоне терапии перампанелом. Ме – медиана частоты приступов в месяц; ППП – простые парциальные приступы; СПП – сложные парциальные приступы; ВГП – вторично-генерализованные приступы

Fig. 2. Dynamics of the frequency of seizures depending on the type of seizures during therapy with perampanel. Me – the median frequency of seizures per month; SPS – simple partial seizures; CPS – complex partial seizures; SGS – secondary generalized seizures

возрастной группе. Наиболее частым НЯ при применении препарата была заторможенность и/или сонливость. Отмена перампанела из-за НЯ потребовалась в 7,6 % случаев. При этом в 4 случаях причиной отмены явилась выраженная сонливость, а в 3 – агрессия и/или возбуждение.

Шкала оценки общего состояния здоровья пациента показала положительные баллы у большинства пациентов (рис. 3). Оценки «определенно» или «возможно, лучше с момента лечения» были даны врачами для 73 % пациентов. При этом сравнительно лучшие

показатели по этой шкале отмечены в группе пациентов подросткового возраста, а наихудшие – у детей в возрасте 7–11 лет (положительная оценка 86 и 57 % соответственно). Таким образом, результаты общей оценки состояния здоровья пациентов в большей степени коррелировали с переносимостью перампанела, чем с его эффективностью.

Обсуждение

Полученные результаты в целом сопоставимы с результатами, продемонстрированными в исследовании III фазы А. Fogarasi и соавт. (2020) [15] и с опытом повседневной клинической практики К.Ю. Мухина и соавт. (2021) [8]. По гендерному составу пациенты были сопоставимы во всех 3 исследованиях. В исследовании 311 пациенты были разделены на 2 группы: от ≥ 4 до < 7 и от ≥ 7 до < 12 лет. В нашем наблюдении выделено 3 возрастные группы: 4–6, 7–11 и 12–17 лет. К.Ю. Мухин и соавт. разделили пациентов на 2 группы: 4–11 и 12–18 лет. Таким образом, в нашем наблюдении 2 возрастных диапазона полностью совпадают с таковыми в исследовании 311 и также собраны данные по подросткам. В анализе К.Ю. Мухина и соавт. объединены данные групп детского возраста и в группу подростков вошли пациенты 18 лет, в то время как возраст включения в нашу работу и в исследовании 311 был ограничен 17 годами включительно.

Типы приступов. Критериями включения в исследование III фазы 311 были 3 типа приступов: фокальные, фокальные с трансформацией в билатеральные тонико-клонические и ГТКП. Критериями включения в анализ данных К.Ю. Мухина и соавт. являлись фокальные и билатеральные вторично-генерализованные судорожные приступы, а также пациенты с ИГЭ в возрасте 7 лет и старше с первично-генерализованными приступами. В наше наблюдение вошли больные

Таблица 3. Совокупная эффективность терапии перампанелом

Table 3. Cumulative efficacy of perampanel therapy

Эффективность Efficiency	Общая эффективность, $n = 106$ Overall efficiency, $n = 106$	4–6 лет, $n = 25$ 4–6 years old, $n = 25$	7–11 лет, $n = 30$ 7–11 years old, $n = 30$	12–17 лет, $n = 51$ 12–17 years old, $n = 51$	p
Купирование приступов Remission of seizures	25 (23,6)	5 (20,0)	8 (26,7)	12 (23,5)	0,394**
Снижение частоты приступов ≥ 50 % Reduction in seizure frequency ≥ 50 %	48 (45,3)	12 (48,0)	10 (33,3)	26 (51,0)	
Нет эффекта No effect	33* (31,1)	8 (40,0)	12 (40,0)	13 (25,5)	

*Из них аггравация у 4 (3,8 %) пациентов.

**Статистическая достоверность различий: критерий χ^2 между 3 возрастными группами по числу респондеров (купирование + значимое снижение частоты приступов) и пациентов с отсутствием эффекта от лечения.

*Of these, aggravation – in 4 (3.8 %) patients.

**Statistical significance of differences: χ^2 test between 3 age groups on the number of responders (remission of seizures + significant reduction in the frequency of seizures) and patients with no effect of treatment.

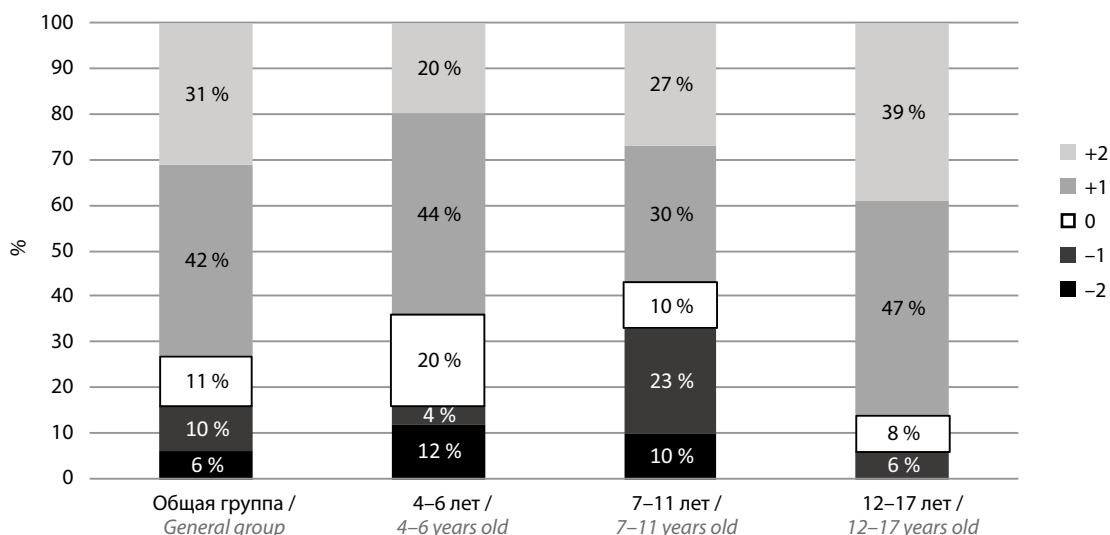


Рис. 3. Оценка общего состояния пациента лечащим врачом в процессе наблюдения за терапией перампанелом. –2 – определенно хуже с момента начала лечения; –1 – возможно, хуже с момента начала лечения; 0 – так же, как и до лечения; +1 – возможно, лучше с момента начала лечения; +2 – определенно лучше с момента начала лечения

Fig. 3. Evaluation of the general condition of the patient by the attending physician in the process of monitoring therapy with perampanel. –2 – definitely worse since treatment started; –1 – possibly worse since treatment started; 0 – the same as before treatment; +1 – probably better since the start of treatment; +2 – definitely better since treatment started

с наличием фокальных эпилептических приступов с вторичной генерализацией и без нее. Таким образом, имеются небольшие различия по типам приступов (так, в наш ретроспективный анализ эффективности не вошли пациенты с первично-генерализованными приступами).

Этиология эпилепсии. В исследовании III фазы 311, работе К.Ю. Мухина и соавт. и в нашем наблюдении не было ограничений по этиологии эпилепсии, т.е. в число участников могли войти больные с эпилепсией любой этиологии, если у них имели место вышеперечисленные типы приступов. В результате в анализе К.Ю. Мухина и соавт. у пациентов имела место

структурная фокальная эпилепсия (60 (44 %) пациентов), генетическая и предположительно генетическая эпилепсия (61 (45 %) пациент), идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (3 (2 %) пациента), эпилепсия неустановленной этиологии (12 (9 %) пациентов). В нашей работе у 57 (54 %) пациентов имела место структурная фокальная эпилепсия, у 36 (34 %) – симптоматическая мультифокальная эпилепсия и у 13 (12 %) – криптогенная фокальная эпилепсия. Таким образом, в анализе К.Ю. Мухина и соавт. была несколько выше доля больных со структурной фокальной эпилепсией, а также не были выделены пациенты с симптоматической

Таблица 4. Нежелательные явления на фоне терапии перампанелом

Table 4. Adverse events during therapy with perampanel

Показатель Parameter	Общая переносимость, <i>n</i> = 106 Overall tolerance, <i>n</i> = 106	4–6 лет, <i>n</i> = 25 4–6 years old, <i>n</i> = 25	7–11 лет, <i>n</i> = 30 7–11 years old, <i>n</i> = 30	12–17 лет, <i>n</i> = 51 12–17 years old, <i>n</i> = 51	<i>p</i> *
Наличие нежелательных явлений, <i>n</i> (%): Presence of adverse events, <i>n</i> (%):					
нет no	82 (77,4)	19 (76,0)	18 (60,0)	45 (88,2)	0,014
да yes	24 (22,6)	6 (24,0)	12 (40,0)	6 (11,8)	
отмена cancel	8 (7,6)	2 (8,0)	5 (16,7)	1 (2,0)	0,054
Вид нежелательных явлений, <i>n</i> (%): Type of adverse events, <i>n</i> (%):					
заторможенность/сонливость drowsiness	12 (11,3)	2 (8,0)	8 (26,7)	2 (3,9)	0,007
возбудимость/агрессия aggression	11 (10,4)	3 (12,0)	5 (16,7)	3 (5,9)	0,294
снижение аппетита loss of appetite	2 (1,9)	1 (4,0)	1 (3,3)	—	0,383
атаксия ataxia	1 (1,0)	—	—	1 (2,0)	0,581

*Статистическая значимость различий: критерий χ^2 между 3 возрастными группами.

*Statistical significance of differences: χ^2 test between 3 age groups.

мультифокальной эпилепсией и криптогенной фокальной эпилепсией, а в нашем наблюдении, наоборот, не включены больные с генетической и предположительно генетической эпилепсией.

Схемы АЭП. В исследовании 311 наиболее часто на исходном уровне были назначены леветирацетам (32 %) и вальпроевая кислота (30 %); наиболее распространенными фермент-индуцирующими АЭП были карбамазепин (14 %) и окскарбазепин (11 %). Поскольку фермент-индуцирующие АЭП, такие как фенитоин, карбамазепин и окскарбазепин (индукторы CYP3A4), могут снижать уровень перампанела в плазме, тем самым потенциально снижая его эффективность, получающим фермент-индуцирующие АЭП пациентам было разрешено назначать более высокую максимальную дозу перампанела (≤ 16 мг/сут), поэтому в данном исследовании средняя суточная доза перампанела была выше в когорте пациентов, получающих фермент-индуцирующие АЭП, по сравнению с когортой пациентов, их не получающих (8,7 и 6,4 мг соответственно).

В работе К.Ю. Мухина и соавт. спектр применяемых совместно с перампанелом в дозе 4–12 мг/сут препаратов был существенно шире, поскольку это данные повседневной клинической практики, при этом большинство (63,8 % в группе детей 4–11 лет и 55 % в группе подростков 12–18 лет) пациентов получали комбинацию из 3 АЭП. У детей 4–11 лет наиболее часто применялась вальпроевая кислота, далее

по частоте применения: леветирацетам, топирамат, окскарбазепин, карбамазепин, зонисамид, этосуксимид. Реже применялись вигабатрин*, клобазам, фенобарбитал и другие барбитураты, сультиам, фелбамат*. Наиболее эффективными комбинациями, при применении которых была достигнута ремиссия или значительное уменьшение частоты и тяжести приступов, были сочетание перампанела с вальпроевой кислотой, с окскарбазепином, тройные комбинации перампанел + вальпроевая кислота + этосуксимид или сультиам*, вигабатрин, клобазам, леветирацетам, окскарбазепин/карбамазепин. У подростков 12–18 лет применялись вальпроевая кислота, окскарбазепин, топирамат, леветирацетам, руфинамид, зонисамид, карбамазепин, ламотриджин, этосуксимид. Реже применялись сультиам и вигабатрин. Наиболее эффективными комбинациями в этой группе были сочетание перампанела с вальпроатом и тройные комбинации перампанел + вальпроевая кислота + карбамазепин, топирамат или леветирацетам. По нашим данным, также в большинстве случаев перампанел назначался 3-м препаратом в комбинации (56 % пациентов 4–6 лет, 53,3 % пациентов 7–11 лет и 62,8 % пациентов 12–17 лет). Наиболее частыми АЭП в комбинации с перампанелом у детей всех групп были вальпроевая кислота, леветирацетам и топирамат. Таким образом, наши данные сопоставимы с данными К.Ю. Мухина и соавт. и отличаются от результатов исследования 311, что обусловлено применением перампанела в условиях

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

повседневной клинической практики у детей, большинство из которых имели фармакорезистентную эпилепсию.

Что касается дозировки перампана, к сожалению, нет возможности сопоставить эти данные с данными К.Ю. Мухина и соавт., поскольку в их работе не указаны средние значения. Среднесуточная доза перампана, по нашим данным, составила 3,7 мг у детей 4–6 лет, 5,0 мг у детей 7–11 лет и 8,8 мг у подростков 12–17 лет, в то время как в исследовании 311 среднесуточная доза составляла 7,0 мг как у детей в возрасте от 4 до <7 лет, так и у детей в возрасте от 7 до <12 лет. Это может объясняться тем, что на момент набора пациентов в этой возрастной группе данные по безопасности являлись ограниченными, поскольку еще не были опубликованы результаты исследования 311. Поэтому в повседневной клинической практике врачи начинали с меньшей дозы и использовали меньший шаг титрации.

Эффективность. В исследовании 311 снижение частоты фокальных приступов за 28 дней по сравнению с исходным уровнем на 50 % и более было отмечено у 47 % пациентов, снижение частоты фокальных приступов с вторичной генерализацией — у 65 %. По данным К.Ю. Мухина и соавт., снижение частоты всех типов приступов на 50 % и более отмечено у 33,3 % детей 4–11 лет и 32,3 % подростков 12–18 лет. В нашем наблюдении данный показатель оказался несколько ниже, чем в исследовании 311, но выше, чем в работе К.Ю. Мухина и соавт., и составил 45,3 % (48 % у детей 4–6 лет, 33,3 % у детей 7–11 лет и 51 % у детей 12–17 лет). В исследовании 311 в силу кратковременного периода наблюдения не приводятся данные по ремиссиям, но данные нашего наблюдения близки к данным К.Ю. Мухина и соавт.: у детей 4–11 лет и подростков 12–18 лет ремиссия была достигнута в 27,6 и 29 % случаев соответственно, а в нашей работе — в 20, 26,7 и 23,5 % случаев у детей 4–6, 7–11 и 12–17 лет соответственно.

Безопасность. Связанные с терапией НЯ в исследовании 311 отмечались у 89 % пациентов (в том числе у 67 % связанные с перампаном). Количество НЯ в работе К.Ю. Мухина и соавт. было существенно меньше: НЯ развились у 30,5 % больных 4–11 лет и 29 % пациентов 12–18 лет. В нашем анализе НЯ имели место у 24 % детей 4–6 лет, 40 % детей 7–11 лет и 11,8 % подростков 12–17 лет. Таким образом, число пациентов с НЯ в нашем исследовании было меньше, чем в работе К.Ю. Мухина и соавт., хотя видна тенденция к меньшей распространенности НЯ у пациентов более старшего возраста.

Обращают внимание существенные различия в спектре зарегистрированных НЯ. Если в исследовании 311 наиболее распространенными НЯ были сонливость (26 %), назофарингит (19 %), голово-

кружение, раздражительность, лихорадка (по 13 %) и рвота (11 %), то в анализе К.Ю. Мухина и соавт. у детей 4–11 лет отмечались сонливость (25 %), мышечная гипотония (22 %), нарушение аппетита, отказ от еды (15 %), общая вялость, слабость (7,5 %), атаксия (5,7 %), психомоторное возбуждение и агрессия (по 4,7 %), а у подростков — сонливость (19 %), атаксия (13 %), агрессия (9,7 %), нарушение аппетита, отказ от еды (6,5 %), мышечная гипотония (6,5 %). В нашем исследовании у пациентов отмечались заторможенность/сонливость (11,3 %), возбудимость/агрессия (10,4 %), снижение аппетита (1,9 %) и атаксия (1 %, только у подростков). Обращают внимание отсутствие назофарингита в числе НЯ в повседневной клинической практике и существенные различия в распространенности других НЯ, за исключением сонливости. Различия в частоте и спектре НЯ могут быть связаны с особенностями их регистрации в исследованиях фазы III и в повседневной клинической практике. Вместе с тем отмена перампана из-за НЯ потребовалась небольшому и сопоставимому числу пациентов во всех исследованиях: 9 % в исследовании 311, 11 % в наблюдении К.Ю. Мухина и соавт. и 7,6 % пациентов в нашей группе. Это, несомненно, является объективным показателем хорошей переносимости. Удержание на терапии перампаном в течение >12 мес в работе К.Ю. Мухина и соавт. было продемонстрировано у 78,7 % больных.

Также следует отметить отсутствие данных литературы о негативном влиянии терапии перампаном на когнитивные функции и качество сна у пациентов с эпилепсией [3, 11, 18].

Выводы

Таким образом, впервые в России в рамках многоцентрового ретроспективного анализа в повседневной клинической практике продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость перампана у детей с 4 лет и подростков с парциальными (фокальными) и ВГП. Важно отметить, что, как и в работе К.Ю. Мухина и соавт. [8], высокие показатели эффективности получены у пациентов, ранее резистентных к проводимой терапии. Возникающие НЯ не являлись серьезными и крайне редко приводили к отмене препарата. Несомненными преимуществами для назначения перампана у детей и подростков являются удобный режим приема 1 раз в сутки, широкий спектр активности при фокальных и генерализованных эпилептических приступах [3], уникальный механизм действия, позволяющий сочетать перампан с различными АЭП с достижением сопоставимой переносимости [3, 21].

Перспективно назначение перампана в ранней терапии, что подтверждается зарубежным опытом и требует дополнительного наблюдения в будущих

российских исследованиях повседневной клинической практики. В них также целесообразно дополнительно

изучить применение перампанела у детей с первично-генерализованными приступами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С. и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2019;12(2):125–44. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
2. Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S. et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2019;12(2):125–44. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144
3. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2019;12(1):34–41. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41
4. Zhuravleva N.I., Shubina L.C., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2019;12(1):34–41. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41
5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЛП № 000644 РГ-RU от 24.03.2022. Файлкомпа. Международное непатентованное название: перампанел
Medication package insert dated 24.03.2022. Fycompa. Registration number: 000644 RG-RU. International nonproprietary name: perampanel. (In Russ.)
6. Итоги форума экспертов по вопросам применения перампанела в повседневной клинической практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2020;12(2):125–32. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.036
7. Results of the Expert Forum on the application of perampanel in routine clinical practice. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2020;12(2):125–32. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.036
8. Итоги форума экспертов по вопросам применения перампанела у подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2020;12(4):248–61. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.054
9. Results of the expert forum on the use of perampanel in adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2020;12(4):248–61. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.054
10. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Касимова А.Р. и др. Реальная практика проведения клинико-экономических исследований лекарственных средств, входящих в федеральную программу высокотратных нозологий. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2022;15(1):87–105. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.107
11. Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Kasimova A.R. et al. The real practice of clinical and economic research of drugs included in the Federal Program of High-Cost Nosologies. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2022;15(1):87–105. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.107
12. Мухин К.Ю., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. Перампанел в дополнительной терапии фокальных и первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей 4–12 лет: клинические данные, опыт применения и практические рекомендации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(2):180–7. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087
13. Mukhin K.Yu., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Perampanel in the additional therapy of focal and primary generalized tonic-clonic seizures in children 4–12 years old: clinical data, experience of use and practical recommendations. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(2):180–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087
14. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии у детей и подростков (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Св. Луки). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):8–30. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30
15. Mukhin K.Y., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):8–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30
16. Омеляновский В.В., Максимкина Е.А., Ивахненко О.И. и др. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ № 871. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2020;13(2):113–23. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.032
17. Omelyanovskiy V.V., Maksimkina E.A., Ivakhnenko O.I. et al. Improvements to the formation of lists of drugs for medical use: analysis of changes in the Government Decree no. 871. Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya = Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology 2020;13(2):113–23. (In Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.032
18. Рахманина О.А., Волков И.В., Шестакова О.И. и др. Опыт ведения пациентов с генетическими эпилепсиями и эпилептическими энцефалопатиями в амбулаторной практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(2):99–105. DOI: 10.17116/jnevro202112102199
19. Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Shestakova O.I. et al. Experience in the management of patients with genetic epilepsies and epileptic encephalopathies in the outpatient practice. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(2):99–105. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112102199
20. Филин А.А., Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Власов П.Н. Применение перампанела при фокальной фармакорезистентной эпилепсии: влияние на сон. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2020;12(6):49–53.

- DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53
 Filin A.A., Tardov M.V., Kunelskaya N.L., Vlasov P.N. The use of perampanel in focal drug-resistant epilepsy: effects on sleep. *Nevrologiya, neiropsihiatrya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020;12(6):49–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-49-53
12. Camfield P., Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord: Int Epilepsy J Videotape* 2015;17(2):117–23.
 13. Chang F.M., Fan P.C., Weng W.C. et al. The efficacy of perampanel in young children with drug-resistant epilepsy. *Seizure* 2020;75: 82–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.12.024
 14. De Liso P., Moavero R., Coppola G. et al. Current role of perampanel in pediatric epilepsy. *It J Pediatrics* 2017;43(1):1–6.
 15. Fogarasi A., Flamini R., Milh M. et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2020;61(1):125–37. DOI: 10.1111/epi.16413
 16. Framework for FDA'S Real-World Evidence Program. Available at: <https://www.fda.gov/media/120060/download>.
 17. Lin K.L., Lin J.J., Chou M.L. et al. Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: the first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics. *Epilepsy Behav* 2018;85:188–94.
 18. Rocamora R., Álvarez I., Chavarria B., Principe A. Perampanel effect on sleep architecture in patients with epilepsy. *Seizure* 2020;76:137–42. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.01.021
 19. Rogawski M.A. AMPA receptors as a molecular target in epilepsy therapy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):9–18.
 20. Rogawski M.A., Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;197:19–24.
 21. Santamarina E., Bertol V., Garayoa V. et al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure* 2020;83:48–56. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.026
 22. Segal E., Moretz K., Wheless J. et al. PROVE – phase IV study of perampanel in real-world clinical care of patients with epilepsy: Interim analysis in pediatric patients. *J Child Neurol* 2022;37(4):256–67. DOI: 10.1177/08830738211047665
 23. Segal E., Wheless J., Moretz K. et al. Perampanel in real-world clinical care of adolescent and adult patients with epilepsy: Results from the retrospective Phase IV PROVE Study. *Seizure* 2022;98:87–94.
 24. Suwanpakdee P., Saksritavee B., Likasitthananon N. et al. Perampanel as adjunctive therapy in drug resistant epilepsy in adolescents and children waiting for epilepsy surgery: a multicenter observational study in Thailand. *Seizure* 2022;100:103–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2022.06.015
 25. Trigg A., Brohan E., Cocks K. et al. Health-related quality of life in pediatric patients with partial onset seizures or primary generalized tonic-clonic seizures receiving adjunctive perampanel. *Epilepsy Behav* 2021;118:107938. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107938

ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Рахманина / O.A. Rakhmanina: <https://orcid.org/0000-0001-9218-2531>
 И.В. Волков / I.V. Volkov: <https://orcid.org/0000-0002-7816-7535>
 О.К. Волкова / O.K. Volkova: <https://orcid.org/0000-0003-3314-3895>
 Ю.А. Александров / Yu.A. Aleksandrov: <https://orcid.org/0000-0003-3887-5219>
 М.В. Бархатов / M.V. Barkhatov: <https://orcid.org/0000-0002-6372-4677>
 И.С. Бахтин / I.S. Bakhtin: <https://orcid.org/0000-0003-3600-687X>
 Г.М. Бережная / G.M. Berezhnaya: <https://orcid.org/0000-0003-3917-422X>
 А.Ю. Карась / A.Yu. Karas: <https://orcid.org/0000-0001-9089-9627>
 Д.В. Морозов / D.V. Morozov: <https://orcid.org/0000-0003-4389-9143>
 И.С. Бахтин / I.S. Bakhtin: <https://orcid.org/0000-0003-3600-687X>
 Т.Р. Томенко / T.R. Tomenko: <https://orcid.org/0000-0002-0652-1996>
 Ж.М. Цоцонава / Zh.M. Tsotsonava: <https://orcid.org/0000-0003-3275-5099>

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

Conflict of interest and funding. This publication was funded by Eisai. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Анализ данных проводился в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации ВМА по соблюдению этических норм при проведении медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов. Подписание пациентами информированного согласия не предусмотрено в связи с ретроспективным характером работы.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Data analysis was carried out in accordance with the ethical principles of the WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Signing informed consent by patients is not provided due to the retrospective type of the work.

Статья поступила: 15.07.2022. **Принята к публикации:** 15.08.2022.

Article submitted: 15.07.2022. **Accepted for publication:** 15.08.2022.

Анализ регресса транзиторной неврологической симптоматики у новорожденных при физиологических родах

А.В. Петрова¹, Е.А. Морозова², А.А. Хасанов³

¹ГБУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани; Россия, 420061 Казань, ул. Бари Галеева, 11;

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Асия Валерьевна Петрова asiyushka@yandex.ru

Авторы статьи обосновывают высокую значимость и прогностическую ценность транзиторной неврологической симптоматики у новорожденных. Проведенное исследование показало большее разнообразие и меньшую скорость убывания части неврологических расстройств при физиологических родах во II позиции плода. Приведены данные о более высокой частоте некоторых вариантов кривошеи при II позиции плода; кефалогематома при родах во II позиции также встречалась достоверно чаще. Полученные выводы важны для профилактики неврологических расстройств и пересмотра некоторых аспектов акушерской тактики.

Ключевые слова: регресс неврологических нарушений у новорожденных, первая и вторая позиция плода при родах

Для цитирования: Петрова А.В., Морозова Е.А., Хасанов А.А. Анализ регресса транзиторной неврологической симптоматики у новорожденных при физиологических родах. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):21–9. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-21-29

Analysis of the regression of transient neurological symptoms in newborns during physiological childbirth

A. V. Petrova¹, E. A. Morozova², A. A. Khasanov³

¹Kazan City Children's Hospital No. 8; 11 Bari Galeeva St., Kazan 420061, Russia;

²Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 36 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Asiya Valeryevna Petrova asiyushka@yandex.ru

The authors of the article substantiate the high significance and prognostic value of transient neurological symptoms in newborns. The study showed a greater variety and a lower rate of symptoms regression in the part of neurological disorders during physiological childbirth in the second position of the fetus. There are data on a higher frequency of some variants of torticollis in the second position of the fetus, cephalohematoma during childbirth in the second position was also significantly more often found. The findings are important for the prevention of neurological disorders and revision of some aspects of obstetric tactics.

Keywords: regression of neurological disorders in newborns, first and second position of the fetus during childbirth

For citation: Petrova A. V., Morozova E. A., Khasanov A. A. Analysis of the regression of transient neurological symptoms in newborns during physiological childbirth. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):21–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-21-29

Введение

В классической неврологии приоритетной задачей является определение топического диагноза, который основывается на детальном анализе неврологического статуса. При этом практический врач испытывает большие сложности при оценке симптоматики у новорожденных, поскольку она нередко бывает преходящей, даже имея очаговый характер. Часть симптомов могут регрессировать в течение первых дней жизни. Этот факт до сих пор является предметом дискуссий как в отечественной, так и в зарубежной медицинской литературе. Некоторые специалисты убеждены, что транзиторные неврологические симптомы (transient neurologic signs) могут быть физиологичными, являясь признаками адаптации плода к внеутробной жизни [6, 8, 10]. Но большинство детских неврологов придерживаются противоположного мнения [4, 9, 11, 12]. К ним относится известный отечественный ученый, профессор А.Ю. Ратнер. Он считал, что локальная неврологическая симптоматика у новорожденных в не меньшей степени, чем у взрослых свидетельствует об очаге поражения в головном или спинном мозге, а длительность регресса отражает степень тяжести процесса и индивидуальные компенсаторные возможности. Профессор А.Ю. Ратнер в том числе приводил аргументацию того, что транзиторная неврологическая симптоматика неонатального периода имеет высокую вероятность проявиться в дальнейшей жизни ребенка разнообразными, порой неожиданными, неврологическими расстройствами. Развивающийся мозг чрезвычайно уязвим, в том числе к гипоксии, но при этом ему свойственна высокая нейропластичность. Поэтому четкая адекватная и своевременная оценка неврологических симптомов и их этиопатогенетическая коррекция обладают несомненным профилактическим эффектом [10, 12].

Многие научные исследования показывают, что не каждая нормально протекающая беременность заканчивается благополучными родами [5, 8, 14]. На исход родов влияют многие факторы, в том числе считающиеся физиологическими. Так, одним из них является положение плода в родах. Вариант, когда спинка плода обращена к правой боковой стенке матки, называют II позицией затылочного предлежания плода. Роды во II позиции встречаются в 15–20 % случаев. Важным является тот факт, что II позиция нередко сочетается с задним видом плода, частота которого составляет 1–10 % [1–3, 6, 15–17, 21, 25]. Роды в заднем виде II позиции затылочного предлежания плода имеют свои особенности, в том числе время родового акта может быть длительным [15, 16]. В этом случае ведение родов требует определенной стратегии и, прежде всего, выжидательной тактики при отсутствии симптомов гипоксии, которые в настоящее время легко определяемы как клинически, так и с помощью

инструментальных методов. Риск повреждения плода в процессе родов значительно повышается при неадекватной акушерской активности, а именно необоснованной индукции и стимуляции родового акта, эпидуральной анестезии, применении медикаментозного сна, механическом выдавливании [4, 13, 25]. В результате происходит нарушение физиологических механизмов регуляции родового акта и последовательности синтеза биологически активных веществ, регулирующих процесс интранатальной гибернации плода, что приводит к дистрессу плода [4, 8, 13, 15, 16, 18].

До настоящего времени сохраняется заблуждение практических врачей, что основным клиническим критерием состояния здоровья новорожденного является оценка по шкале Апгар, которая отражает исключительно кардиореспираторную составляющую в оценке статуса новорожденного в первые минуты жизни. Практика показывает, что даже при высокой оценке по шкале Апгар нередко в последующие часы или дни у новорожденного могут возникнуть жизнеугрожающие состояния, к которым относятся, прежде всего, нарушения дыхания и пароксизмальные расстройства, чаще всего — неонатальные судороги [7, 9]. Если принять точку зрения противников учета значимости транзиторных неврологических симптомов (ТНС) у детей в первые дни жизни, то в случае самостоятельно купированных неонатальных судорог последние следует отнести к ТНС. Тем не менее известно, что неонатальные судороги в 90 % случаев являются следствием тяжелого повреждения мозга и приводят к инвалидирующим последствиям [7, 9, 28]. В настоящее время проблема неонатальных судорог очень актуальна и находится на стадии изучения. В выписках из родильного дома в подавляющем большинстве случаев указывается лишь судорожный синдром, без детализации типа приступов, что чрезвычайно важно для определения тактики врача в остром периоде и в дальнейшем, а также для определения прогноза. По данным литературы, у 4–20 % детей с неонатальными судорогами в анамнезе формируется эпилепсия, у 9–31 % — детский церебральный паралич [9, 12].

Еще одна неоднозначно трактуемая проблема первых часов и дней жизни — расстройства дыхательной функции у новорожденных, нередко требующие реанимационных мероприятий. Исследователи дискутируют, стоит ли относить данную патологию к ТНС или рассматривать ее как следствие серьезной патологии, имеющей прогностическую ценность. Среди причин дыхательных нарушений выделяют легочные (патология дыхательных путей, альвеол и/или паренхимы легких, легочных сосудов; пороки развития легких, приступы апноэ) и внелегочные (врожденные пороки сердца, поражение головного и спинного мозга, метаболические нарушения, аномалии развития грудной клетки и диафрагмы, гиповолемический или септический шок,

миопатии). Дыхательные нарушения могут иметь известные значимые последствия: бронхолегочную дисплазию, пневмонию, кровоизлияния в легкие, отек легких, почечную недостаточность, ДВС-синдром, сердечно-сосудистые осложнения и др. Патология нервной системы, возникшая в интранатальном периоде, с высокой частотой приводит к нарушениям дыхания, в том числе к синдрому внезапной смерти. Это объясняется особенностью расположения ведущего дыхательного центра у новорожденных в передних рогах С4-сегмента спинного мозга — в ядрах диафрагмального нерва. При любой, даже минимальной нестабильности шейных позвонков, возникающей в родах, развивается спазм позвоночных артерий, при котором ишемия, распространяющаяся в области ствола мозга, к зоне ядер диафрагмального нерва и сегментов шейного утолщения, приводит к развитию клинической картины так называемого синдрома дыхательных расстройств и присоединению тяжелых бронхолегочных заболеваний в дальнейшем [12].

Приведенные данные — лишь небольшая часть научных исследований последних десятилетий, которые подтверждают чрезвычайную важность неврологического наблюдения детей с ТНС. Известно, что новорожденные с ТНС относятся к группе риска последующего развития неврологических осложнений, среди которых «криптогенные» инсульты, двигательные расстройства, цефалгии, эпилепсия, бронхолегочная патология, ночной энурез и др. [9, 11, 12, 27].

Цель исследования — анализ частоты и клинических вариантов ТНС у новорожденных в раннем неонатальном периоде и оценка факторов, приводящих к разной степени регресса неврологических симптомов в зависимости от позиции плода в родах.

Материалы и методы

Основу данной работы составили результаты наблюдения за регрессом неврологической симптоматики у 133 младенцев в раннем неонатальном периоде. В исследование были включены дети, родившиеся на сроке гестации 38–41 нед естественным путем, из одноплодной беременности, в затылочном предлежании, в I и II позициях.

Новорожденные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили дети, родившиеся в I позиции плода (спинка плода обращена к левой стороне матки) (71 новорожденный), 2-ю группу — дети, родившиеся во II акушерской позиции (спинка плода обращена к правой стороне матки) (62 ребенка). Осмотр новорожденных проводился с соблюдением всех стандартизированных условий: в теплом, хорошо освещенном помещении на полужестком пеленальном столе, не ранее чем через 30–60 мин после кормления. Оценка неврологического статуса проводилась в поведенческом состоянии новорожденного 4 (глаза открыты,

постоянные заметные движения, крика нет) и 5 (глаза открыты или закрыты, крик или возбужденное состояние) по Н.Ф.Р. Prechtl (1977). Для исследования неврологического статуса младенцев была использована скрининг-схема оценки состояния нервной системы новорожденного по А.Б. Пальчику (2002), в нашем исследовании не рассматривались показатели биохимической и физиологической шкал, артериальное давление (вегетативная шкала).

Клиническое исследование включало оценку общего состояния новорожденных по шкале Апгар и неврологический осмотр новорожденного в первые часы жизни с последующей динамической оценкой к моменту выписки из родильного отделения на 5–6-й день жизни.

Для статистического анализа данных в рамках настоящего исследования применяли следующие методы. Каждую из сравниваемых совокупностей оценивали на предмет соответствия закону нормального распределения с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. В случае подтверждения нормального распределения совокупностей полученные данные объединяли в вариационные ряды, анализ которых выполняли с помощью методов параметрической статистики. При сравнении 2 количественных показателей применяли *t*-критерий Стьюдента. Для сравнения показателей, представленных в номинальной шкале, между исследуемыми группами использовали критерий χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий показателей, представленных в номинальной шкале, применяли точный критерий Фишера. Сравнение частоты неврологических нарушений в динамике выполняли с помощью критерия χ^2 Мак-Немара. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Результаты

На I этапе исследования проводилась сравнительная оценка общего состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения между 2 группами. В 1-й группе новорожденных (рожденных в I позиции) средняя оценка состояния по шкале Апгар на 1-й минуте составила $7,34 \pm 0,09$ балла, на 5-й минуте она увеличилась до $8,11 \pm 0,08$ балла. Во 2-й группе исследуемых младенцев (рожденных во II позиции) средняя оценка состояния по шкале Апгар на 1-й минуте составила $7,26 \pm 0,18$ балла, на 5-й минуте она возросла до $8,16 \pm 0,12$ балла. Сравнение двух групп новорожденных по оценке по шкале Апгар не показало статистически значимых различий показателей ($p = 0,685$ и $0,723$ при сравнении оценок на 1-й и 5-й минутах



Рис. 1. Признаки дисциркуляторно-геморрагического синдрома у новорожденного

Fig. 1. Signs of discirculatory-hemorrhagic syndrome in a newborn

соответственно). Оценка неврологического статуса новорожденных в обеих группах проводилась с помощью скрининг-схемы оценки состояния нервной системы новорожденного А.Б. Пальчика (1995). Согласно шкале общей активности, снижение двигательной активности наблюдалось у 1 (0,7 %) младенца во 2-й группе, движения глаз были в полном объеме у детей обеих групп. В 1-й день жизни выраженный рубральный тремор зафиксирован у 4 (3 %) новорожденных (в 1-й группе — 1 случай, во 2-й — 3 случая), а при выписке из родильного дома — у 2 (1,5 %) младенцев (во 2-й группе).

При пальпации головы отмечались случаи захождения костей черепа по сагиттальному шву — 12 (9 %) случаев, из них 4 (5,6 %) случая среди детей, рожденных в I позиции, и 8 (12,9 %) — среди детей, рожденных во II позиции. Данный симптом указывает на то, что кости черепа плода испытывали большое сопротивление во время прохождения по родовым путям. Нередко захождение костей черепа сочетается с другими признаками натального повреждения нервной системы новорожденного и называется патологической конфигурацией черепа (П.С. Бабкин, 2004; В.В. Власюк, 2009). Кефалогематомы наблюдались у 7 (5,3 %) новорожденных, из них в 1-й группе 1 (1,4 %) случай, во 2-й группе 6 (9,6 %) случаев. Полученные данные показывают большую частоту встречаемости кефалогематом при II позиции плода. Кефалогематома — не безобидный транзиторный неврологический симптом, а показатель травматизации в процессе рождения головки плода. У 25 % новорожденных она сочетается с линейным переломом теменной кости и разными вариантами повреждения костей черепа и кровоизлияний в подлежащих зонах [9, 25].

Дисциркуляторно-геморрагический синдром (ДГС) был выявлен у 28 (21 %) младенцев. ДГС-симптомокомплекс, описанный впервые известным перинатологом П.С. Бабининым (2004), является достоверным показателем нарушения церебрального кровообращения



Рис. 2. Симптом нейрогенной кривошеи у ребенка с натальной травмой

Fig. 2. Symptom of neurogenic torticollis in a child with natal injury

в периоде осложненного изгнания плода. Он характеризуется цианозом, одутловатостью лица, мелкоочечными геморрагиями в области конъюнктивы и кожи лица, двигательным угнетением [4]. По данным Е.А. Морозовой (2012), ДГС встречается у 42,9 % младенцев с неонатальными судорогами и является клиническим аргументом, подтверждающим осложненное течение родового акта [5]. По нашим наблюдениям, признаки данного симптомокомплекса сохранялись до года у 16 (57,1 %) детей, из них большинство составляли дети, рожденные во II позиции, — 10 (62,5 %) (рис. 1).

Кривошея — симптом, который в большинстве случаев указывает на родовое повреждение шейного отдела позвоночника и спинного мозга. При этом кривошея в ряде случаев является следствием нестабильности шейных позвонков, но также может быть следствием травматизации кивательной мышцы (что легко диагностируется при осмотре новорожденного) или установочной (при асимметричной гиперэкстензии головки и дефансе субокципитальных мышц с преобладанием с одной стороны). По нашим данным, частота встречаемости нейрогенной кривошеи у новорожденных, родившихся в I позиции, составила 1,4 %, у новорожденных, родившихся во II позиции, — 11,3 % (рис. 2).

Симптом «короткой шеи» был диагностирован у 8 (6 %) младенцев. Данный симптом характеризуется глубокими поперечными складками на шее с эффектом

длительного мокнутия внутри них, возникшими в результате перерастяжения шеи в процессе родов с последующим рефлекторным сокращением по типу «феномена гармошки».

Представляется важным и ожидаемым тот факт, что наличие ДГС у новорожденных достоверно коррелирует с нейрогенной кривошеей и симптомом «короткой шеи» [5–7]. Данная корреляция оценена нами как достоверно значимая, с преобладанием у младенцев, рожденных во II позиции (5 (8 %) детей). В 1-й группе данное сочетание встречалось у 1 (1,4 %) новорожденного.

Нейросонография (НСГ) была проведена всем новорожденным через большой родничок по общепринятой методике. НСГ-симптомы перинатального неблагополучия встречались достоверно чаще во 2-й группе исследования. Так, перивентрикулярный отек отмечался в 1-й группе в 22 (31,5 %) случаях, во 2-й – в 44 (72,2 %) ($p = 0,040$); признаки внутрижелудочкового кровоизлияния I–II степени в 1-й группе были выявлены у 19 (26,8 %) новорожденных, во 2-й группе – у 39 (63,2 %) ($p = 0,035$); дилатация желудочковой системы в 1-й группе отмечена у 17 (24,6 %) новорожденных, во 2-й группе – у 41 (67,6 %) ($p = 0,013$). Кефалогематома диагностирована у 1 ребенка 1-й группы исследования, тогда как во 2-й группе данный симптом был обнаружен у 6 младенцев. Кефалогематомы сочетались с пери- и интравентрикулярным кровоизлияниями, локализация которых соответствовала расположению кефалогематом.

Далее проводилось сравнение частоты неврологической симптоматики в 1-й день жизни и при выписке из родильного дома (на 5-й день) для всей совокупности, независимо от позиции плода при рождении. Использовалась скрининг-схема оценки состояния нервной системы новорожденного по А.Б. Пальчику (2002) (рис. 3–5).

Благодаря полученным данным можно сделать вывод о существенном уменьшении к моменту выписки из родильного дома частоты диффузной мышечной гипотонии ($p < 0,001$), снижения безусловных рефлексов ($p < 0,004$), снижения периостальных рефлексов ($p < 0,001$).

Обратил на себя внимание тот факт, что у детей с диффузной мышечной гипотонией и ДГС чаще наблюдались транзиторные симптомы дыхательных расстройств, не требовавшие реанимационных мероприятий, – 12 (9 %) случаев, из них 3 (25 %) детей, родившихся в I позиции, и 9 (75 %) детей, родившихся во II позиции.

Динамика регресса сочетания ДГС с симптомами «короткой шеи» и нейрогенной кривошеи существенно отличалась в исследуемых группах. В 1-й группе (дети, рожденные в I позиции) сочетание данных признаков в 1-й день жизни наблюдалось у 1 (1,4 %) новорожден-

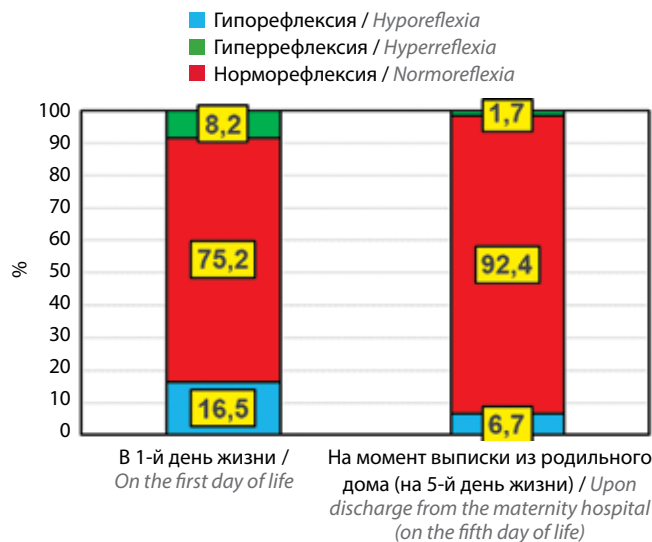


Рис. 3. Показатели периостальных рефлексов новорожденных в динамике: в 1-й день жизни и на 5-й день

Fig. 3. Indicators of periosteal reflexes of newborns in dynamics: on the first day of life and on the fifth day

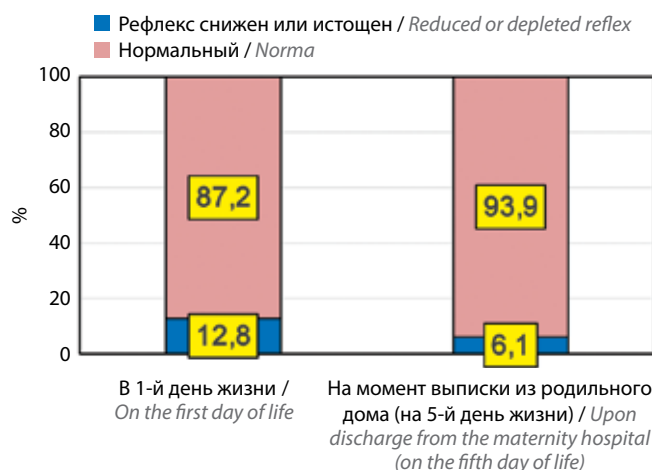


Рис. 4. Показатели безусловных рефлексов новорожденных в динамике: в 1-й день жизни и на 5-й день

Fig. 4. Indicators of unconditioned reflexes of newborns in dynamics: on the first day of life and on the fifth day

ного, и к моменту выписки выраженность симптома «короткой шеи» и ДГС значительно уменьшилась, а кривошея полностью регрессировала, в то время как у 4 (6,4 %) младенцев, рожденных во II позиции, к моменту выписки регресса не наблюдалось ни по одному симптому.

В целом снижение частоты неврологических нарушений в исследуемой совокупности было статистически значимым и составило с 82,0 до 58,6 % ($p < 0,001$).

На II этапе изучения полученных результатов сопоставлялась динамика неврологических нарушений у новорожденных в зависимости от позиции плода при рождении. С этой целью был проведен сравнительный анализ изменений частоты наиболее распространенных

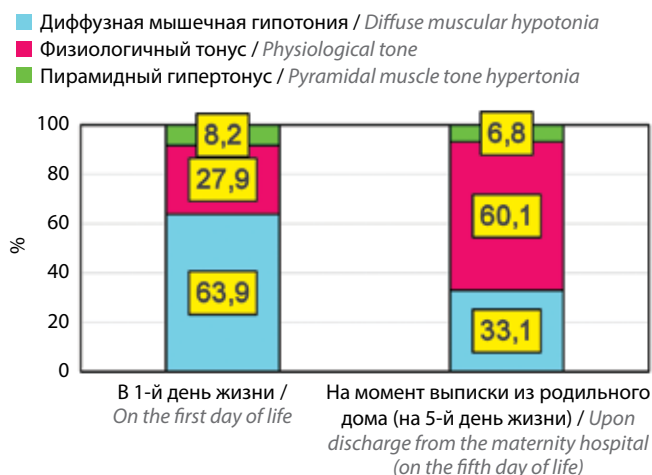


Рис. 5. Показатели мышечного тонуса новорожденных в динамике: в 1-й день жизни и на 5-й день

Fig. 5. Indicators of muscle tone of newborns in dynamics: on the first day of life and on the fifth day

неврологических расстройств в исследуемых группах. Полученные данные представлены в таблице.

Результаты проведенного анализа показали, что динамика частоты снижения проприоцептивных и безусловных рефлексов в исследуемых группах имела различия. Если в 1-й группе (I позиция плода) отмечалось статистически значимое снижение частоты обоих показателей ($p < 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно), то во 2-й группе (II позиция плода) частота снижения проприоцептивных и безусловных рефлексов к выписке оставалась практически на том же уровне ($p = 1,0$ в обоих случаях). В целом частота неврологических симптомов среди детей, родившихся в I пози-

ции, к моменту выписки из родильного дома (отделения) статистически значимо снижалась (с 77,5 до 38,0 %, $p < 0,001$), а в группе новорожденных, родившихся во II позиции, существенно не изменялась (с 87,1 до 79,0 %, $p = 0,125$). Динамика в группах исследования представлена на рис. 6.

Обсуждение

Одной из важных задач настоящего исследования является привлечение внимания врачей-акушеров, неонатологов и детских неврологов к тому факту, что физиологические роды могут быть травматичны для плода и важно выявить именно те факторы в процессе

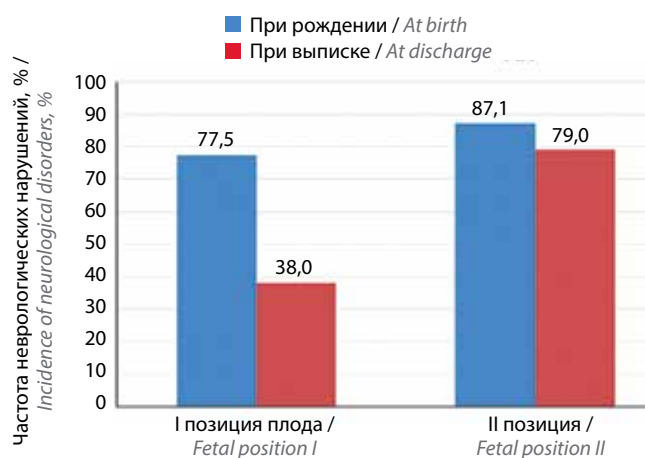


Рис. 6. Сравнение динамики частоты неврологических нарушений в зависимости от позиции плода при рождении

Fig. 6. Comparison of the dynamics of the frequency of neurological disorders depending on the position of the fetus at birth

Сравнение динамики наиболее распространенных неврологических нарушений в исследуемых группах

Comparison of the dynamics of the most common neurological disorders in the groups studied

Вариант неврологических нарушений Variant of neurological disorders	I позиция Position I			II позиция Position II		
	1-й день жизни, n (%) 1 st day of life, n (%)	5–6-й день жизни, n (%) 5 th –6 th day of life, n (%)	p	1-й день жизни, n (%) 1 st day of life, n (%)	5–6-й день жизни, n (%) 5 th –6 th day of life, n (%)	p
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscle hypotonia	43 (60,6)	18 (25,4)	<0,001*	42 (67,7)	26 (41,9)	<0,001*
Снижение проприоцептивных рефлексов (гипорефлексия) Reduced proprioceptive reflexes (hyporeflexia)	15 (21,1)	3 (4,2)	<0,001*	7 (11,3)	6 (9,7)	1,0
Снижение безусловных рефлексов Reduced unconditioned reflexes	10 (14,1)	2 (2,8)	0,008*	7 (11,3)	6 (9,7)	1,0
Всего Total	55 (77,5)	27 (38,0)	<0,001*	54 (87,1)	49 (79,0)	0,125

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

*Differences are significant ($p < 0.05$).

физиологического родового акта, при сочетании которых стоит ждать осложнений, для возможного их предупреждения. При родах во II позиции плод или совершает поворот на 45° и рождается в заднем виде, что способствует двукратному переразгибанию головки в процессе рождения, или медленно и длительно, увеличивая время родового акта, поворачивается на 135° [26, 27]. Предполагают, что основными причинами длительного внутреннего поворота являются низкий рост матери, первые роды, узкий или плоский таз, предшествующее кесарево сечение, макросомия. Также авторы указывают на возможное сочетание данных факторов. Не менее значимы, по мнению исследователей, индукция родового акта окситоцином и эпидуральная анестезия [8, 28].

В результате проведенного исследования было выявлено преобладание во 2-й группе новорожденных (дети, рожденные во II позиции) признаков поражения нервной системы, регресс которых был значительно ниже в сравнении с 1-й группой (дети, рожденные в I позиции). В случае нахождения плода во II позиции, в том числе при неправильном определении позиции плода, с целью сокращения периода изгнания плода акушерка часто выполняет насильственный поворот головки плода практически на 180° вокруг собственной оси, что неминуемо приведет к серьезной травме шейного отдела позвоночника новорожденного (А.А. Хасанов, 1992). Помимо этой манипуляции до сих пор применяется метод «выдавливания» плода, несмотря на то, что он запрещен Минздравом России (данные анонимного опроса родивших женщин). Эти и другие необоснованные акушерские манипуляции, в том числе экстренное кесарево сечение без признаков гипоксии плода, связаны с тем, что роды во II позиции происходят дольше, чем в I позиции. Данные выводы подтверждаются работой акушеров А.С. Полукеевой и А.А. Хасанова (2011): авторы наблюдали увеличение длительности родового акта и высокую частоту травматизации роженицы и плода при родах во II позиции плода по сравнению с I позицией [16].

Изучение ТНС у новорожденных в первые часы и дни жизни имеет принципиальное значение и играет прогностическую роль в определении дальнейшего двигательного и когнитивного развития. Применение наиболее валидных и доступных в повседневной практике врача шкал для оценки состояния новорожденного в совокупности с традиционным неврологическим осмотром дает врачу возможность использовать нейропластичность развивающегося мозга при адекватной ранней патогенетической терапии. В настоящее время в литературе нет работ, посвященных изучению длительности регресса неврологических симптомов у детей, рожденных в разных позициях плода, что делает данную тему актуальной для изучения. На основании уже полученных данных можно рассматривать II по-

зицию в родах как угрожающую по натальной травматизации плода.

Клинический случай

Девочка от 1-й физиологично протекавшей беременности родилась во II позиции плода на сроке 40,5 нед. Продолжительность родов составила 12 ч 15 мин. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Оценка неврологического статуса новорожденной проводилась на 1-й и 5-й день жизни с соблюдением всех стандартизированных условий: в теплом, хорошо освещенном помещении на полужестком пеленальном столе, не ранее чем через 30–60 мин после кормления, в поведенческом состоянии новорожденного 4 (глаза открыты, постоянные заметные движения, крика нет) по Н.Ф.Р. Prechtl (1977). Согласно скрининг-схеме оценки состояния нервной системы новорожденного А.Б. Пальчика (1995) была зафиксирована общая активность: двигательная активность физиологическая; движение глаз в полном объеме; крик громкий, эмоциональный; реакция оживления стабильная; судорог не отмечалось; тремор подбородка в покое.

При пальпации головы отмечалось захождение теменных костей по сагитальному шву на 0,3 см, кефалогематома в левой теменной области диаметром 4 см; данная локализация характерна для II позиции. Эти симптомы указывают на осложненное течение биомеханики родового акта с аксиальным сдавлением костей черепа.

Визуальный осмотр головы: одутловатость лица, мелкоточечные геморрагии в области конъюнктив обоих глаз, век, в лобной и затылочной областях. Данные симптомы соответствуют ДГС, который является следствием нарушения церебральной гемодинамики плода во время родов.

Также отмечались симптомы «короткой шеи» и нейророгенной кривошеи слева, что свидетельствует о чрезмерной нагрузке на шейный отдел позвоночника во время родового акта. При оценке черепно-мозговых нервов были обнаружены признаки поражения двигательной порции V черепного нерва слева — асимметрия стояния альвеолярных отростков, что характерно для ишемии ствола мозга в зоне ядер V нерва. При опросе родильница отмечала, что новорожденная плохо берет грудь («быстро устает»).

При исследовании безусловных рефлексов норме соответствовали следующие рефлексы: поисковый, автоматической походки, Галанта, Бауэра. Сосательный рефлекс был негрубо снижен, наиболее вероятно, за счет поражения двигательной порции V нерва. Ладонно-ротовой рефлекс Бабкина и хватательный рефлекс снижены, что с учетом их топического происхождения явилось еще одним доводом в пользу негрубой натальной травмы шейного отдела позвоночника новорожденного. Рефлекс Моро быстро истощался. Рефлекс опоры был снижен за счет диффузной мышечной гипотонии. Присутствовал

рефлекс Бабинского с 2 сторон, что в сочетании со спастичными рефлексам с рук и ног явилось следствием натальной ишемии в зоне ствола головного мозга. К моменту выписки из родильного дома некоторые симптомы подверглись частичному неполному регрессу.

Анализ данных анамнеза и оценка неврологического статуса показывают, что у ребенка в течение 1-й недели жизни имела негрубая неврологическая симптоматика, состоящая из следующих симптомов и синдромов: ДГС, патология двигательной порции V нерва слева, нейрогенная кривошея слева, пирамидная недостаточность в руках и ногах. Исследование безусловных рефлексов, которые имеют исключительно топическое происхождение, в сочетании с перечисленной симптоматикой, подвергшейся частичному регрессу в течение 1-й недели жизни ребенка, позволило предположить наличие зоны ишемии в области ствола головного мозга и сегментов шейного утолщения, получающих кровоснабжение из бассейна позвоночных артерий. Регресс симптомов типичен для ишемических процессов у новорожденных, характеризующихся высокой нейропластичностью и возможностями «включения» резервного кровотока из системы виллизиева круга.

В дальнейшем темпы моторного развития ребенка демонстрировали негрубое запаздывание: у опоры девочка начала вставать в 11 мес, а пошла без поддержки в 14,5 мес. При осмотре в год отмечались негрубая диффузная мышечная гипотония, норморефлексия, сохранились проявления ДГС, был выявлен асимметричный, преимущественно левосторонний, дефанс шейно-затылочных мышц. По данным НСГ в родильном доме на 3-й день жизни были обнаружены повышение гидрофильности тканей, признаки снижения кровотока в передней мозговой артерии.

Данный клинический пример демонстрирует значимость топической диагностики в периоде новорожденности и необходимость ухода от обобщающих общепринятых и удобных диагнозов, таких как, например, «перинатальная энцефалопатия». Основная

цель постановки диагноза с учетом локализационизма — ранняя этиопатогенетическая коррекция и клиническая эволюция неврологических симптомов. Известно, что многие заболевания детей школьного возраста и подростков «родом из детства», часто — из неонатального периода.

Выводы

1. ТНС может проявляться разнообразными по степени тяжести, клиническим вариантам и длительности регрессии расстройствами.
2. При изучении динамики неврологических нарушений, выявленных при рождении и выписке из родильного дома у доношенных новорожденных, отмечался существенный их регресс в обеих группах. У младенцев, рожденных в I позиции, неврологические расстройства были меньшими по частоте, клиническому разнообразию и степени выраженности изначально и значительно регрессировали за период наблюдения. В случае родов во II позиции ТНС оставались практически неизменными. Данный факт подтверждает большую частоту родовых повреждений нервной системы во II позиции. Кефалогематома достоверно чаще встречалась при родах во II позиции.
3. Длительность регресса отражает тяжесть повреждения нервной системы в процессе родового акта, и даже в случае полного исчезновения неврологической симптоматики таких новорожденных следует относить к группе риска по ранним и отсроченным неврологическим осложнениям. Вторая позиция плода должна быть рассмотрена врачами-акушерами и неонатологами как требующая, возможно, иной акушерской тактики и серьезного внимания к минимальным неврологическим расстройствам у новорожденного. Ранняя коррекция неврологической симптоматики на этапе родильного дома является первым и существенным этапом профилактики родовых повреждений нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Арнт О.С., Троик Е.Б., Гаджиева Т.С. Современный взгляд на проблему родов в заднем виде головного предлежания плода. Земский врач 2015;(2):40—4.
2. Arnt O.S., Troik E.B., Gadzhieva T.S. Modern view of the problem of childbirth with a posterior view of the presentation of the fetal head. Zemskii vrach = Zemsky Doctor 2015;(2):40—4. (In Russ.)
3. Айламазян Э.К. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
4. Ailamazyan E.K. Obstetrics: a national guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 1200 p. (In Russ.)
5. Бодяжина В.И. Акушерство. М.: Медицина, 1980. 495 с.
6. Bodyazhina V.I. Obstetrics. Moscow: Meditsina, 1980. 495 p. (In Russ.)
7. Бабкин П.С. Роды и новорожденный: Эволюционные, неврогенные и иатрогенные проблемы. Воронеж: Издательство ВГУ, 2004. 244 с.
8. Babkin P.S. Childbirth and the newborn: Evolutionary, neurogenic and iatrogenic problems. Voronezh: Izdatelstvo VGU, 2004. 244 p. (In Russ.)
9. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. СПб.: Нестор-История, 2009. 251 с.
10. Vlasyuk V.V. Birth trauma and perinatal disorders of cerebral circulation. Saint Petersburg: Nestor-Istoriya, 2009. 251 p. (In Russ.)
11. Дуда В.И. Акушерство: учебник. Минск: РИПО, 2013. 251 с.
12. Duda V.I. Obstetrics: a textbook. Minsk: RIPO, 2013. 251 p. (In Russ.)

7. Заваденко А.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г. и др. Причины неонатальных судорог у детей различного гестационного возраста. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(3):19–30. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030
Zavadenko A.N., Medvedev M.I., Degtyareva M.G. et al. Causes of neonatal seizures in children with different gestational age. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2018;10(3):19–30. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.3.019-030
8. Кравченко Е.Н. Факторы риска родовой травмы. Акушерство и гинекология 2007;(3):10–3.
Kravchenko E.N. Risk factors for birth injury. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2007;(3):10–3. (In Russ.)
9. Морозова Е.А., Сергеева Р.Р., Морозов Д.В. Предикторы развития неонатальных судорог у детей с перинатальной патологией мозга. Практическая медицина 2019;17(7):117–21. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-117-120
Morozova E.A., Sergeeva R.R., Morozov D.V. Predictors of neonatal seizures development in children with perinatal brain pathology. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2019;17(7):117–21. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-117-120
10. Пальчик А.Б. Пограничные состояния нервной системы у новорожденных. Педиатрия 1998;77(5):29–35.
Palchik A.B. Borderline states of the nervous system in newborns. Pediatriya = Pediatrics 1998;77(5):29–35. (In Russ.)
11. Прусаков В.Ф., Морозова Е.А., Марулина В.И. Перинатальная патология мозга и ее последствия. Практическая медицина 2010;41(2):46–50.
Prusakov V.F., Morozova E.A., Marulina V.I. Perinatal pathology of the brain and its consequences. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2010;41(2):46–50. (In Russ.)
12. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: острый период и поздние осложнения. 7-е изд. Москва: Лаборатория знаний, 2021. 368 с.
Ratner A.Yu. Neonatal neurology: acute period and late complications. 7th edn. Moscow: Laboratoriya znaniy, 2021. 368 p. (In Russ.)
13. Тихонова Т.К., Шанина Т.Б. Причины и механизмы возникновения кефалогематом у новорожденных. Педиатр 2011;11(4):56–60.
Tikhonova T.K., Shanina T.B. Causes and mechanisms of occurrence of cephalohematomas in newborns. Pediatr = Pediatrician 2011;11(4):56–60. (In Russ.)
14. Хасанов А.А., Козлов Л.А., Нигматулина Н.А. Размер Красовского в клинически узком тазе. Практическая медицина 2007;(1):3, 4.
Hasanov A.A., Kozlov L.A., Nigmatulina N.A. Krassovsky size in a clinically narrow pelvis. Prakticheskaya medicina = Practical Medicine 2007;(1):3, 4. (In Russ.)
15. Хасанов А.А. Акушерская проблема родового травматизма новорожденных. Казань, 1992. 123 с.
Khasanov A.A. Obstetric problem of birth trauma in newborns. Kazan, 1992. 123 p. (In Russ.)
16. Хасанов А.А., Полукеева А.С. Особенности течения родов при второй позиции плода. Материалы V Региональный научный форум «Мать и дитя», Геленджик, 2011. 107 с.
Khasanov A.A., Polukeeva A.S. Features of the course of labor in the second position of the fetus. Materials of the V Regional Scientific Forum “Mother and Child”, Gelendzhik, 2011. 107 p. (In Russ.)
17. Akmal S., Tsoi E., Howard R. et al. Investigation of occiput posterior delivery by intrapartum sonography. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:425–8. DOI: 10.1002/uog.1064
18. Akmal S., Tsoi E., Kametas N. et al. Intrapartum sonography to determine fetal head position. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12:172–7. DOI: 10.1080/jmf.12.3.172.177
19. Barbera A.F., Tinelli A., Pacella E., Malvasi A. Occiput posterior position and intrapartum sonography. In: Intrapartum Ultrasonography for Labor Management. Berlin: Springer, 2012. 12 p. DOI: 10.1007/978-3-642-29939-1_5
20. Cheng Y.W., Shaffer B.L., Caughey A.B. The association between persistent occiput posterior position and neonatal outcomes. Obstet Gynecol 2006;107(4):837–44. DOI: 10.1097/01.aog.0000206217.07883.a2
21. Cheng Y., Hubbard A., Caughey A., Tager I. The association between persistent fetal occiput posterior position and perinatal outcomes: An example of propensity score and covariate distance matching. Am J Epidemiol 2010;171(6):656–63. DOI: 10.1093/aje/kwp437
22. Chaudhari S., Bhalerao M., Chitale A. et al. Transient tone abnormalities in “high risk” infants and cognitive outcome at five years. Indian Pediatr 2010;47:931–5. DOI: 10.1007/s13312-010-0157-4
23. Kichari J.R., Gielkens H. Massive traumatic subgaleal haematoma. Emerg Med J 2013;30(4):344. DOI: 10.1136/emmermed-2012-201729
24. Michaelis R., Asenbauer C., Buchwald-Saal M. et al. Transitory neurological findings in a population of at risk infants. Early Human Development 1993;34(9):143–53. DOI: 10.1016/0378-3782(93)90049-z
25. Ponkey S.E., Cohen A.P., Heffner L.J., Liberman E. Persistent fetal occiput posterior position: obstetric outcomes. Obstet Gynecol 2003;101(5Pt 1):915. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00068-1
26. Senécal J., Xiong X., Fraser W. Effect of fetal position on second-stage duration and labor outcome. Obstet Gynecol 2005;105(4):763–72. DOI: 10.1097/01.aog.0000154889.47063.84
27. Stewart K., Deitz J., Crowe T. et al. Transient neurologic signs in infancy and motor outcomes at 4 1/2 years in children born biologically at risk. Topics Early Child Spec Educ 1988;7(4):71–83. DOI: 10.1177/027112148800700408
28. Volpe J.J. Neonatal Seizures. Neurology of the Newborn. 5th edn. Philadelphia: Elsevier, 2008. Pp. 203–204.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Петрова / A.V. Petrova: <https://orcid.org/0000-0001-8136-6765>
Е.А. Морозова / E.A. Morozova: <https://orcid.org/0000-0003-3794-215X>
А.А. Хасанов / A.A. Khasanov: <https://orcid.org/0000-0001-8675-3086>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 07.09.2021. **Принята к публикации:** 27.05.2022.
Article submitted: 07.09.2021. **Accepted for publication:** 27.05.2022.

Применение препарата «Когитум» у детей с речевыми нарушениями

М.Ю. Бобылова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;
ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва,
ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Дисфазия развития – нарушение речи при нормальном слухе и интеллекте, формирующееся на фоне органического поражения мозга в период до 3 лет жизни. Кроме нарушения речи при дисфазиях могут отмечаться моторные и координаторные, сенсорные (нарушения чувствительности и восприятия) и психопатологические проявления. Диагностика речевых нарушений очень трудна, требует исключения тугоухости и психических болезней. После успешной диагностики необходимы логопедическая коррекция, поведенческая терапия и развивающие занятия с психологом. В ряде случаев назначаются нейротрофические препараты. В данной статье проанализированы собственные данные применения препарата «Когитум» у 140 детей в сравнении с контрольной группой ($n = 40$), у которых проводились те же занятия, что и в основной группе, но без применения Когитума. Показано улучшение в 1-й группе.

Ключевые слова: дисфазия, алалия, речевое развитие у детей, логопед, психолог, Когитум

Для цитирования: Бобылова М.Ю. Применение препарата «Когитум» у детей с речевыми нарушениями. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):30–6. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-30-36

Therapy with Cogitum in children with speech disorders

M. Yu. Bobylova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;
Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Developmental dysphasia is a speech disorder with normal hearing and intelligence, which develops against the background of organic brain damage in the period up to 3 years of life. In addition to speech disorders in dysphasia, motor and coordinator, sensory (disturbances in sensitivity and perception), and psychopathological manifestations can be noted. Diagnosis of speech disorders is very difficult, requires the exclusion of hearing loss and mental illness. After a successful diagnosis, speech therapy correction, behavioral therapy and developmental sessions with a psychologist are necessary. In some cases, neurotrophic drugs are prescribed. This article analyzes our own data on the use of the drug "Cogitum" in 140 children in comparison with the control group ($n = 40$), who had the same classes as in the main group, but without the use of Cogitum. Improvement in group 1 was shown.

Keywords: dysphasia, alalia, speech development in children, speech therapist, psychologist, Cogitum

For citation: Bobylova M.Yu. Therapy with Cogitum in children with speech disorders. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-1-30-36

Введение

Нарушения речевого развития характеризуются недоразвитием вербального интеллекта по сравнению с другими когнитивными функциями и встречаются у 2–3 % детей. Задержка развития речи при нормально

развитом интеллекте формирует особенности становления личности ребенка. Во-первых, задержка речи отражается в более позднем возрасте нарушением формирования учебных навыков (дисграфией, дислексией, дискалькулией). Во-вторых, речевые нарушения

у детей накладывают отпечаток на эмоциональную сферу во взрослом возрасте (неуспешность, тревожность, эмоциональная лабильность и т.д.) [11].

По образному выражению Т.Г. Визель, речь пронизывает всю психику человека, являясь необходимым условием когнитивной деятельности [3].

На задержку развития речи обращают внимание с 2 до 3 лет жизни ребенка, но уже с первых месяцев жизни могут возникать симптомы, указывающие на формирование отклонений в развитии, которые в будущем грозят серьезными речевыми нарушениями. В норме человек уже рождается с очевидными предпосылками к речевому общению. Базой для развития речи являются врожденный слух и формирующаяся способность фиксировать взгляд на лице взрослого, а позже — способность подражать мимике, жестам и звукам. Новорожденный ребенок умеет выражать свое эмоциональное состояние лицом, телом и голосом. Указательный жест появляется в возрасте около 1 года и сохраняется в коммуникативном поведении человека на всю оставшуюся жизнь. Врожденные рефлекторные реакции, например улыбка, при правильном течении онтогенеза постепенно становятся инструментом общения.

С точки зрения диагностики и оценки перспективы развития ребенка нас должны интересовать следующие критерии:

- развитие сенсомоторных навыков;
- уровень социальной включенности и социальной активности ребенка;
- сформированность высших психических функций, необходимых для формирования знаковой поддержки мыслительных операций [12].

А.Н. Леонтьев выделяет 4 этапа в становлении речи детей [8]. Первый этап, подготовительный (с момента рождения ребенка до 1 года), включает развитие голосовых реакций, артикуляционных движений, гуления (с 2 до 5 мес), лепета (с 5 мес до 1 года).

Второй, преддошкольный этап первоначального овладения языком — до 3 лет. В период от 9 до 18 мес («период лепетных псевдослов», по определению Винарской) происходит интенсивное формирование артикуляционной моторики и тонких дифференцированных движений рук. В этом возрасте ребенок много и охотно повторяет слова, при этом допустимы переставление, искажение и пропуски звуков. С 18 мес слово приобретает обобщенный характер. Появляется возможность понимания словесного объяснения взрослого, усвоения знаний, накопления новых слов. На протяжении 2-го и 3-го года жизни у ребенка происходит значительное накопление словаря. Словарный запас в 1 год 6 мес составляет 10–15 слов, к концу 2-го года — 300 слов (за 6 мес около 300 слов!), к 3 годам — около 1000 слов (т.е. за год около 700 слов!). К началу 3-го года жизни у ребенка начинает формироваться граммати-

ческий строй речи. Сначала ребенок выражает свои желания, просьбы одним словом, потом — примитивными фразами без согласования. Далее постепенно появляются элементы согласования и соподчинения слов в предложении. На данном этапе важным является накопление глагольного словаря и согласования в рамках глагольного управления: «Я хочу (что делать?) гулять. Я хочу (что?) машинку». К 2 годам дети овладевают навыками употребления форм единственного и множественного числа имен существительных, времени и лица глаголов, используют некоторые падежные окончания. В это время объем понимаемой речи значительно превосходит количество употребляемых слов. Важно, чтобы ребенок понимал сложные высказывания.

Третий этап — дошкольный (от 3 до 7 лет). У большинства детей можно обнаружить дефекты произношения свистящих, шипящих, сонорных звуков («р» и «л»), реже — дефекты смягчения, озвончения и йотации. Развивается контроль произношения, умение исправлять его (формируется фонематическое восприятие). Продолжается быстрое увеличение словарного запаса, к 6 годам он достигает 3–4 тыс. слов. Дети 4-го года жизни пользуются в речи простыми и сложными предложениями. На 5-м году жизни дети относительно свободно пользуются структурой сложносочиненных и сложноподчиненных предложений. Улучшается фонематическое восприятие: сначала ребенок начинает дифференцировать гласные и согласные звуки, далее — мягкие и твердые согласные и, наконец, сонорные, шипящие и свистящие звуки. Формируется пересказ.

Четвертый этап — школьный (от 7 до 17 лет). Продолжается изучение родного языка. Ведущая роль при этом принадлежит новому виду речи — письменной речи.

Каждый этап плавно переходит в последующий и может варьировать в рамках индивидуального спектра развития. Очень важна окружающая языковая среда в процессе развития речи и мышления. Следует помнить: чем раньше с ребенком начинают разговаривать и побуждать его к разговору, тем быстрее и лучше он овладеет речью и тем быстрее разовьется мышление.

Существует несколько классификаций задержки речевого развития.

В соответствии с классификацией Л.О. Бадаляна (1986) [2] выделяют следующие нарушения:

- 1) речевые расстройства, связанные с органическим поражением центральной нервной системы (ЦНС). В зависимости от уровня поражения они делятся на следующие формы:

- афазия — распад всех компонентов речи в результате поражения речевых корковых зон;
- алалия — системное недоразвитие речи в результате поражения речевых корковых зон в доречевом

периоде. Алалия может быть моторной, сенсорной и сенсомоторной (смешанной);

- дизартрия — нарушение звукопроизношения в результате нарушения иннервации речевой мускулатуры. В зависимости от локализации поражения выделяют несколько вариантов дизартрии;

2) речевые нарушения, связанные с функциональными изменениями ЦНС (заикание, мутизм, сурдомутизм);

3) речевые нарушения, связанные с дефектами строения артикуляционного аппарата (механические дислалии, ринолалия);

4) задержки речевого развития различного происхождения (при недоношенности, тяжелых заболеваниях внутренних органов, педагогической запущенности и т. д.).

Современный международный термин, обозначающий нарушения речи, — «дисфазия». Различают моторную и сенсорную дисфазии аналогично афазиям взрослых [6].

Выделяют 3 варианта дисфазии:

- экспрессивная (с наличием речедвигательных нарушений или без них);
- экспрессивно-импрессивная (смешанная);
- импрессивная (с плохим пониманием речи);

По сути, «дисфазия» является полным синонимом «алалии».

Существует психолого-педагогическая классификация [3]:

- фонетическое и фонематическое недоразвитие речи;
- фонетико-фонематическое и лексико-грамматическое недоразвитие речи (общее недоразвитие речи 4 уровней, где 1-й уровень — самый тяжелый).

Все эти варианты нашли свое отражение в медицинской классификации — Международной классификации болезней 10-го пересмотра [9]:

- F80. Специфические расстройства развития речи и языка;
- F80.0. Специфические расстройства артикуляции;
- F80.1. Расстройство экспрессивной речи;
- F80.2. Расстройство рецептивной речи;
- F80.3. Приобретенная афазия с эпилепсией;
- F80.8. Другие расстройства речи и языка;
- F80.9. Неуточненные расстройства развития речи и языка;
- F81. Специфические расстройства учебных навыков;
- F81.0. Специфическое расстройство чтения;
- F81.1. Специфическое расстройство спеллингования;
- F81.2. Специфическое расстройство арифметических навыков;
- F81.3. Смешанное расстройство учебных навыков;

- F81.8. Другие расстройства учебных навыков;
- F81.9. Неуточненные расстройства учебных навыков;
- F82. Специфические расстройства моторных функций, включая дисграфию;
- F83. Смешанные специфические расстройства психического развития.

Для ребенка до 3 лет, а особенно до 1 года, важно слышать именно живую речь, а не механическую. Сейчас существует большое количество компьютерных игр и разнообразных игрушек с имитацией речи. Однако научить ребенка распознавать тонкое эмоциональное окрашивание речи в виде смены интонаций, тембра, громкости может только живой человек. Неудивительно, что более эмоционально окрашенная и богатая речь отмечается у детей, в чьих семьях есть другие дети разного возраста, а также бабушки и дедушки.

Особой темой, приобретающей все большее значение в последние десятилетия, является влияние на онтогенез и эволюцию речи и мышления компьютерных технологий. Замещение человеческого способа коммуникации в семье гаджетами представляет существенную опасность, так как нарушается нормальный ход и алгоритм психического, социального, культурного и духовного развития детей.

Вершиной социального опыта ребенка является ролевая игра, для осуществления которой необходима развитая система речевой коммуникации.

Наблюдение за развитием ребенка проводит врач-педиатр или невролог. При подозрении на системное нарушение речи важна своевременная консультация детского психиатра, которая позволяет выявить патологические особенности у ребенка. Важно своевременно направлять детей на речевую диагностику и коррекционные занятия с логопедом и психологом. Критическим для овладения речью является возраст 5 лет [1, 10]. Если отложить коррекцию речевых нарушений до 10 лет, в 74 % случаев нарушения сохраняются без изменений до 18 лет [16].

Представляем собственные наблюдения.

Целью проведенного анализа была оценка эффективности препарата «Когитум» у детей с нарушениями речи.

Материалы и методы

В 2021 г. в ИДНЭ/ИДВНЭ им. Святителя Луки под наблюдением находилось 140 детей с основной жалобой родителей на задержку речевого развития. В анализ включено 108 мальчиков (значительно преобладали в общей группе) и 32 девочки. Возраст детей составил от 4 до 8 лет включительно (табл. 1). 98 детей были направлены педагогами детских учреждений (логопедами или психологами), в остальных случаях родители обратились по собственной инициативе.

Таблица 1. Возраст детей основной группы

Table 1. Age of children from the experimental group

Возраст, лет Age, years	Число детей, n (%) Number of children, n (%)
3	4 (2,9)
4	28 (20,0)
5	26 (18,7)
6	24 (17,1)
7	36 (25,7)
8	22 (15,6)

Результаты

Проведенный анализ позволил выявить несколько значимых факторов, которые могут вносить вклад в формирование нарушений речевого развития:

- отягощенный перинатальный анамнез (осложненное течение беременности, родов, недоношенность). У 50 % детей при проведении нейросонографии были выявлены постгипоксические изменения (перивентрикулярные кисты, расширение ликворных пространств, нарушение кровотока);
- указание на задержку речи в семейном анамнезе. Отмечалось у 50 % детей;
- исследование неврологического статуса не выявило выраженных очаговых симптомов. Наиболее характерными оказались такие нарушения, как сложность выполнения координаторных проб, особенно удержания статической позы, и выполнения мультимодальных заданий (при которых задействовано несколько частей тела);
- при анализе поведения ребенка во время осмотра отмечались особенности контакта (ребенок не сразу вступает в контакт, требует адаптации в течение более 10 мин, а при ответах на вопросы — непрерывного поощрения и подбадривания);
- по мере осмотра отмечались утомляемость, истощаемость с отвлекаемостью от деятельности и в некоторых случаях даже с развитием вегетативных изменений кожи (бледность и акроцианоз). Большинство детей неусидчивы, легкоотвлекаемы. В речи отмечались дизартрические нарушения, нарушения лексико-грамматического строя, несформированность пересказа. У школьников отмечались нарушения формирования академических навыков (дисграфия, дислексия, дискалькулия);
- отмечен высокий уровень тревожности, социальной депривации (ранний выход матери на работу, раннее включение ребенку просмотра гаджетов (с первых месяцев жизни), а также наличие функциональных расстройств желудочно-кишечного

тракта: непереносимость лактазы, необходимость специальной диеты и позднего введения твердой пищи) в группе детей с задержкой.

В целом полученные изменения можно рассматривать как нарушения двигательного и эмоционального контроля.

В основной группе встречались такие речевые нарушения, как задержка речи, нарушение фонетической и лексико-грамматической стороны, недоразвитие активного словаря.

На основании проведенных исследований (данные неврологического статуса, электроэнцефалографии (ЭЭГ) и видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна, ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга и шеи) были диагностированы следующие состояния:

- 1) задержка речевого развития — 45 (32,1 %) детей;
- 2) задержка речевого развития, гиперактивность с дефицитом внимания — 21 (15,0 %) ребенок;
- 3) задержка речевого развития с особенностями формирования эмоционально-волевой сферы — 48 (34,3 %) детей;
- 4) задержка психоречевого развития — 22 (15,6 %) ребенка;
- 5) эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, по морфологии соответствующая доброкачественным эпилептиформным паттернам детства, была выявлена во сне у 30 (21,4 %) детей.

Дети с эпилепсией, генетическими синдромами, детским церебральным параличом и тугоухостью III–IV степени не были включены в анализ.

Особенности неврологического статуса представлены в табл. 2.

В основной группе детей ($n = 140$) после обследования и исключения противопоказаний были рекомендованы занятия с логопедом, дефектологом, психологом и прием Когитума (100 %).

В качестве группы сравнения была взята группа из 40 детей того же возраста, которым по тем или иным причинам не назначалась медикаментозная коррекция, но дети посещали занятия с логопедом.

Через 6 мес было проведено повторное обследование (неврологический статус, видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна, ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга и шеи). Выявленные изменения представлены в табл. 3.

Отмена препарата раньше окончания планируемого курса потребовалась у 9 детей (3 — аллергическая сыпь, 6 — выраженное двигательное возбуждение).

Из 140 детей 9 выбыли из исследования в связи с отменой Когитума. Из оставшихся 131 ребенка, получивших полный курс Когитума, у 7 детей не отмечено улучшений.

У остальных 124 детей, которые прошли полный курс Когитума, отмечена положительная динамика

во всех случаях, что составило 88 %. В группе сравнения показатели достигнутых улучшений в процентах были ниже, чем в основной группе (см. табл. 3).

Таблица 2. Особенности неврологического статуса и речи детей
Table 2. Neurological status and speech characteristics of children

Неврологический статус Neurological status	Особенности речи Speech characteristics
Гипертонус языка ($n = 49$ (35 %)) Hypertonic tongue ($n = 49$ (35 %))	Отдельные слова ($n = 57$ (40,7 %)) Individual words ($n = 57$ (40,7 %))
Гиперсаливация ($n = 24$ (17,1 %)) Hypersalivation ($n = 24$ (17,1 %))	Короткие фразы ($n = 38$ (27,1 %)) Short phrases ($n = 38$ (27,1 %))
Патология зрения ($n = 8$ (5,7 %)) Vision disorders ($n = 8$ (5,7 %))	Предложения ($n = 63$ (45 %)) Sentences ($n = 63$ (45 %))
Снижение слуха (I–II степени) ($n = 5$ (3,6 %)) Hearing loss (grade I–II) ($n = 5$ (3,6 %))	Нарушение произношения ($n = 85$ (60,7 %)) Problems with pronunciation ($n = 85$ (60,7 %))
Моторная неловкость при ходьбе ($n = 72$ (51,4 %)) Motor awkwardness during walking ($n = 72$ (51,4 %))	Аграмматизмы ($n = 88$ (62,9 %)) Agrammatism ($n = 88$ (62,9 %))
Нарушение мелкой моторики ($n = 112$ (80 %)) Impaired fine motor skills ($n = 112$ (80 %))	—
Несформированность навыков опрятности ($n = 38$ (27,1 %)) No neatness habits ($n = 38$ (27,1 %))	—
Энурез ($n = 29$ (20,7 %)) Enuresis ($n = 29$ (20,7 %))	—

Действующим веществом препарата «Когитум» является ацетиламиноянтарная кислота — биологически активное соединение, содержащееся в ЦНС. Препарат способствует нормализации процессов нервной регуляции, обладает стимулирующим эффектом. Пациентам до 10 лет назначается 1 ампула в сутки (в I половине дня), с 10 до 18 лет — 2 ампулы в сутки.

Концентрация N-ацетиласпартата (NAA) в мозолистом теле положительно коррелировала с интеллектом у детей и подростков при оценке показателей интеллекта (IQ) по шкале Векслера для детей («Речевой тест и производительность»), $p = 0,001$, $n = 30$, средний возраст — 15 лет [13].

NAA является прямым предшественником N-ацетиласпартилглутамата — наиболее концентрированно-го нейропептида в человеческом мозге.

NAA транспортируется из нейронов в олигодендроциты, где фермент ASPA расщепляет ацетатную часть для использования в синтезе жирных кислот и стероидов. Полученные жирные кислоты и стероиды в дальнейшем используются в качестве строительных блоков для синтеза липидов миелина.

Другие предполагаемые роли NAA включают нейрональную осморегуляцию и аксон-глиальную передачу сигналов, поддержание азотистого баланса мозга [15].

Прием NAA помогает расширить активный словарь, улучшает внимание и включение в процесс обучения при задержке развития. По данным М. Gimenez и соавт. (2004), отмечено улучшение результатов аудиотестов (RAVLT) из 15 слов (немедленное воспроизведение и через 20 мин (разных слов)); $n = 21$, возраст детей — 10–18 лет). При тестировании на запоминание лицами имени авторы определяли соотношения NAA/Cr в зоне гиппокампа на магнитно-резонансном сканере [14].

Особенно важно отметить безопасность препарата: по данным ЭЭГ не отмечено провокации эпилептиформной активности.

В исследовании А.В. Горюновой и соавт. (2019) при приеме препарата показано улучшение вербальной памяти (10 слов) на 22 %, улучшение объема внимания на 43 %, уменьшение числа ошибок на 34 % [4].

При сравнении с другими нейротрофическими препаратами (гопантеновая кислота, атомоксетин) Когитум показал самый высокий процент улучшения при составлении рассказа (по картинкам или по заданию) [7].

Выводы

В заключение необходимо отметить, что помимо занятий и медикаментозной поддержки необходимо просвещать родителей и рекомендовать организацию семейного воспитания и развивающую среду.

Чтение вслух детям с 6-месячного возраста способствует развитию речи. Применение гаджетов у ребенка до 2-летнего возраста приводит к развитию повышенной импульсивности, низкому самоконтролю, частым истерикам, недостаточной для возраста двигательной активности, что, в свою очередь, приводит к задержкам развития и негативно сказывается на обучении.

В процессе обучения чтению дети должны читать вслух родителям книги для соответствующего возраста (с крупным шрифтом и легкие для понимания). Практика чтения должна проводиться в спокойной обстановке, с возможностью участия ребенка в других видах деятельности (например, в игре, прогулках и т.д.) [16].

Детям с задержкой речи важно соблюдение режима дня. Прием пищи, игры, прогулки, отход ко сну должны совершаться в одно и то же время. Следует обеспечить достаточный для отдыха сон (для дошкольника это 9–11 ч/сут). Прогулки на свежем воздухе,

Таблица 3. Изменения, выявленные при повторном обследовании, n (%)

Table 3. Changes identified at follow-up examination, n (%)

Изменение Change	Основная группа (140 детей, принимавших Когитум) Experimental group (140 children receiving Cogitum)	Группа сравнения (40 детей без медикаментозной поддержки) Control group (40 children receiving no pharmacotherapy)
Увеличение словарного запаса Increased vocabulary	103 (73,57)	15 (37,5)
Улучшение эффекта развивающих занятий Higher effectiveness of lessons	95 (67,85)	—
Улучшение звукопроизношения Improved pronunciation	50 (35,71)	13 (32,5)
Временная активизация речевой активности во время курса лечения с затиханием лепета после окончания Temporary speech activation during treatment followed by a cessation of babbling after treatment completion	15 (10,71)	—
Улучшение письма и чтения Improved writing and reading	17 (12,14)	6 (15,0)
Возбуждение на фоне приема Когитума Agitation during treatment with Cogitum	12 (8,57)	—
Выраженной динамики не выявлено No significant changes	7 (5,0)	5 (12,5)

подвижные игры необходимы для гармоничного развития ребенка.

Следует избегать мест большого скопления людей. Пребывание в торговых центрах оказывает на ребенка чрезмерно возбуждающее действие.

В отношении с ребенком родители должны чаще хвалить его, чаще говорить «да». Важно определять

рамки поведения: что можно и что нельзя, и всегда придерживаться правил.

Нужно поручать ребенку домашние обязанности, которые необходимо выполнять ежедневно. При этом важно избегать завышенных требований: нужно ставить посильные задачи, соответствующие способностям ребенка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. под ред. А.А. Скоромца. М.: Изд-во Панфилова, БИНОМ, 2013. 1036 с.
Aicardi J., Bax M., Gillberg C. Diseases of the nervous system in childhood. Transl. from Engl. by A.A. Skoromets. Moscow: Panfilov's Publishing Center, BINOM, 2013. 1036 p. (In Russ.).
- Бадалян Л.О. Невропатология. М.: Академия, 2000. 384 с.
Badalyan L.O. Neuropathology. Moscow: Akademiya, 2000. 384 p. (In Russ.).
- Визель Т.Г. Основы нейропсихологии. Теория и практика. М.: АСТ, 2021. 544 с.
Vizel T.G. Fundamentals of neuropsychology. Theory and practice. Moscow: AST, 2021. 544 p. (In Russ.).
- Горюнова А.В., Шевченко Ю.С., Горюнов А.В. Когитум в детской неврологии и психиатрии (опыт практического применения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(7–2):58–66.
Goryunova A.V., Shevchenko Yu.S., Goryunov A.V. Cogitum in pediatric neurology and psychiatry (practical application experience). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019; 119(7–2):58–66. (In Russ.).
- Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., Щедркина И.О. и др. Нарушения развития речи у детей и эпилептиформная активность на ЭЭГ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(4):11–7.
Zavadenko N.N., Kozlova E.V., Shchederkina I.O. et al. Speech disorders in children and epileptiform activity on EEG. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;114(4–2):11–7. (In Russ.).
- Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Задержки развития речи у детей: принципы диагностики и лечения. Русский медицинский журнал 2016;(6):362–6.
Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu. Speech delay in children: principles of diagnosis and treatment. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2016;(6):362–6. (In Russ.).
- Лапочкин О.Л. Затратная эффективность применения лекарственной терапии при СДВГ. Медицинские технологии 2014;(4):60–2.
Lapochkin O.L. Cost-effectiveness of pharmacotherapy in children

- with ADHD. *Meditsinskie tekhnologii = Medical Technologies* 2014;(4):60–2. (In Russ.).
8. Леонтьев А.Н. Деятельность, сознание, личность. М.: Политиздат, 1975. 304 с.
Leontyev A.N. Activity, consciousness, personality. Moscow: Politizdat, 1975. 304 p. (In Russ.).
 9. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб., 1994. 300 с. International Classification of Diseases. 10th revision. Classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria. Saint Petersburg, 1994. 300 p. (In Russ.).
 10. Микадзе Ю.В. Нейропсихология детского возраста. СПб., 2012. С. 115–127.
Mikadze Yu.V. Pediatric neuropsychology. Saint Petersburg, 2012. Pp. 115–127. (In Russ.).
 11. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 350, 351.
Petrukhin A.S. Pediatric neurology. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2004. Pp. 350, 351. (In Russ.).
 12. Речевые нарушения у детей. Под ред. Л.С. Чутко, О.В. Елецкой. М., 2019. 448 с.
Speech disorders in children. Ed. by L.S. Chutko, O.V. Eletskaia. Moscow, 2019. 448 p. (In Russ.).
 13. Aydin K., Uysal S., Yakut A. et al. N-acetylaspartate concentration in corpus callosum is positively correlated with intelligence in adolescents. *Neuroimage* 2012;59(2):1058–64. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.114
 14. Gimenez M., Junque C., Narberhaus A. et al. Medial temporal MR spectroscopy is related to memory performance in normal adolescent subjects. *Neuroreport* 2004;15:703–7. DOI: 10.1097/00001756-200403220-00026
 15. Moffett J.R., Ross B., Arun P. et al. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007;81(2):89–131. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2006.12.003
 16. Handler S.M., Fierson W.M. Learning disabilities, dyslexia, and vision. *Pediatrics* 2011;127(3):e818–e856; DOI: 10.1542/peds.2010-3670

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

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

Эпилептическая энцефалопатия, вызванная микроделецией 1p36: обзор литературы и описание 3 клинических случаев

М.Ю. Бобылова^{1, 2}, О.В. Конурина³, Н.А. Боровикова², В.А. Чадаев²

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, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9;

³ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1»; Россия, 603081 Нижний Новгород, проспект Гагарина, 76

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Синдром делеции 1p36 (OMIM: 607872) – аутосомно-доминантное заболевание, вызванное терминальной делецией короткого плеча хромосомы 1 и характеризующееся специфическим черепно-лицевым дисморфизмом, задержкой психоречевого развития и эпилептическими приступами. Степень тяжести эпилепсии связана с величиной мутации. Цель работы – изучить клинко-электроэнцефалографическую картину заболевания.

Проанализированы 3 собственных наблюдения (пациенты мужского пола в возрасте от 2 до 6 лет), включающие анамнез жизни и заболевания, данные генетического анализа и электроэнцефалографии в динамике.

Всех 3 пациентов объединяет сочетание эпилепсии, задержки психического развития и двигательных нарушений по типу детского церебрального паралича. Тяжесть проявлений эпилепсии варьирует от тяжелой степени с абсолютно фармакорезистентными эпилептическими спазмами (случаи 1 и 2) до легкого течения, когда приступы развиваются только на фоне лихорадки при острой респираторной вирусной инфекции (не при каждом случае возникшего у пациента лихорадочного заболевания). Вероятно, это связано с наличием меньшей по протяженности мутации у пациента 3. В 2 случаях на фоне эпилептической энцефалопатии, резистентной к лечению эпилепсии и продолжающихся эпилептиформных разрядов на электроэнцефалограмме отмечается грубая задержка психоречевого развития. Эти пациенты не говорят, не понимают обращенную речь, не выполняют инструкции. У 1 пациента самообслуживание и игровая деятельность развиты по возрасту, понимание речи сформировано в полном объеме, но отмечается полное отсутствие экспрессивной речи.

Синдром делеции 1p36 относится к группе энцефалопатии развития и эпилептической.

Ключевые слова: микроделеционный синдром короткого плеча 1 хромосомы 1p36, эпилептическая энцефалопатия, эпилепсия, энцефалопатия развития, электроэнцефалография, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Конурина О.В., Боровикова Н.А., Чадаев В.А. Эпилептическая энцефалопатия, вызванная микроделецией 1p36: обзор литературы и описание 3 клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):37–46. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-37-46

Epileptic encephalopathy caused by 1p36 deletion: literature review and case series

M. Yu. Bobylova^{1, 2}, O. V. Konurina³, N. A. Borovikova², V. A. Chadaev²

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

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

³Children's City Clinical Hospital No. 1; 76 Gagarina Prospekt, Nizhny Novgorod 603081, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

1p36 deletion syndrome (OMIM: 607872) is an autosomal dominant disease caused by a terminal deletion of the short arm of chromosome 1, characterized by specific craniofacial dysmorphism, delayed speech development and epilepsy. The severity of epilepsy is related to the size of the mutation.

Objective: to study the clinical and electroencephalographic picture of the disease.

We have analyzed 3 cases (male patients from 2 to 6 years old), including anamnesis of life and disease, electroencephalography data in dynamics and genetic analysis data.

All three patients are united by a combination of epilepsy, mental retardation and cerebral palsy-like movement disorders. The epilepsy manifestations varied from severe with absolutely pharmacoresistant epileptic spasms (cases 1 and 2) to mild course with febrile seizures only (case 3). This is probably due to the presence of a shorter mutation in patient 3. Cases 1 and 2 had epileptic encephalopathy, epilepsy with continuing epileptiform discharges on the EEG and a gross delay in speech and mental development. These patients could not speak and not understand the speech addressed, do not follow instructions. Patient 3' self-care and play activities are developed by age, speech understanding is fully formed, but there is a complete absence of expressive speech.

1p36 deletion syndrome is a developmental and epileptic encephalopathy.

Keywords: chromosome 1p36 deletion syndrome, epileptic encephalopathy, epilepsy, developmental delay, electroencephalography, video-electroencephalography monitoring

For citation: Bobylova M.Yu., Konurina O.V., Borovikova N.A., Chadaev V.A. Epileptic encephalopathy caused by 1p36 deletion: literature review and case series. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):37–46. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-37-46

Синдром делеции 1p36 (OMIM: 607872) — аутосом-но-доминантное заболевание, вызванное терминальной делецией короткого плеча хромосомы 1 и характеризующееся черепно-лицевым дисморфизмом, задержкой психоречевого развития и эпилептическими приступами. Впервые моносомия 1p36 была описана E. Yunis и соавт. в 1981 г. [7]. Частота встречаемости заболевания составляет 1:5000–1:10 000 новорожденных [2, 3, 8, 11].

S. Shimada и соавт. описали 86 пациентов с моносомией 1p36. Были выявлены терминальные делеции (76 %), включающие 3 случая мозаицизма; несбалансированные транслокации (14 %) и интерстициальные делеции (10 %). Делеции *de novo* значительно чаще возникают в материнских гаметах, нежели в отцовских [10]. Терминальный регион хромосомы 1 несет большое количество генов, как минимум 2 из которых кодируют белки ионных каналов нейронов: ген *KCNAB2* (ген бета-субъединицы калиевого канала) и *GABRD* (ген дельта-субъединицы рецептора гамма-аминомасляной кислоты) [7, 14, 15].

Генетические причины эпилепсии продолжают активно изучаться. Известно, что более тяжелое течение эпилепсии наблюдается у больных с более протяженной мутацией, и наоборот.

Фенотип зависит от протяженности делеции [3, 10]. Характерен специфический черепно-лицевой дисморфизм: микроцефалия, выпуклый лоб, прямые брови, маленькие, глубоко посаженные глаза (50 %), плоские нос и переносица (65 %), гипоплазия средней части лица, низко посаженные маленькие уши (59 %), асимметрия ушных раковин (57 %), утолщение завитка ушной раковины, расщелина верхней губы и твердого нёба, маленький рот с опущенными уголками, заостренный подбородок (80 %), готическое нёбо, асимметрия лица и большой, поздно закрывающийся родничок (100 %), камптодактилия, клинодактилия и короткие мизинцы кистей рук (64 %) [1, 3–6, 8, 12]. Наблюдаются низкорослость (85 %), кифосколиоз, дисплазия тазобедренных суставов, возможна гемиги-

пертрофия тела. Описаны нарушения зрения (катаракта, атрофия зрительного нерва, колобомы радужки) и слуха (нейросенсорная тугоухость) — в 75 и 56 % случаев соответственно. Выявляются различные аномалии сердечно-сосудистой системы: пороки развития сердца (дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, тетрада Фалло, открытый артериальный проток, инфундибулярный стеноз правого желудочка, стеноз левой легочной артерии, аномалия Эбштейна), в отдельных случаях осложняющиеся проявлениями сердечной недостаточности с легочной гипертензией, а также кардиомиопатия. У пациентов встречаются ожирение (связанное с нарушением пищевого поведения), гипотиреоз, пороки развития мочеполовой системы (дилатация мочевыводящих путей, крипторхизм, гипоплазия половых органов, шалевидная мошонка), нарушение полового созревания (от задержки полового развития до раннего полового созревания) [1, 3, 5, 6, 8, 9, 11].

В единичных случаях описаны участки гипертрихоза на коже, полидактилия, нарушение деления легких на доли, врожденный стеноз позвоночного канала, атрезия ануса с ректовагинальным свищом, синдром Штурге–Вебера, участки телеангиэктазии и гиперпигментация макулы [3].

Неврологический статус характеризуется диффузной мышечной гипотонией (92 %), дисфагией, задержкой психического развития (92 %) от умеренной (у 13 % пациентов) до тяжелой или глубокой степени (у 87 %). У 75 % пациентов отсутствует экспрессивная речь. Отмечаются нарушения поведения: раздражительность, агрессия и аутоагрессия (56 %), аутистические проявления [1, 4–6, 11, 12].

Эпилептические приступы отмечаются, по данным разных авторов, у 58–72 % пациентов [1, 4]. Описаны следующие типы приступов: инфантильные спазмы, генерализованные тонико-клонические, тонические, фокальные, мультифокальные, атонические и миоклонические приступы, атипичные абсансы [3, 4, 6, 12, 13]. Приступы дебютируют в периоде новорожденности

и прекращаются в дошкольном возрасте, но могут персистировать в течение многих лет и требуют длительной антиэпилептической терапии [3].

N. Bahi-Buisson и соавт. описали течение эпилепсии при микроделеции 1p36. Авторы обследовали 91 пациента (64 — мужского пола, 27 — женского пола) в возрасте от 1 года до 25 лет (средний возраст — 7,8 года). У 80 (87,9 %) пациентов имелась только делеция 1p36, у остальных 11 (12,1 %) выявлены более сложные генетические перестройки [4]. Эпилепсия была диагностирована в 53 (58,2 %) случаях. В 42 (79,2 %) из них приступы дебютировали в первые 6 мес жизни, средний возраст дебюта составил 2,75 мес. Неонатальные приступы были описаны у 3 из 53 пациентов и представлены генерализованными тоническими и фокальными приступами. У 7 из 53 пациентов приступы начались в среднем в возрасте 2 лет 8 мес, и лишь у 1 из 53 пациентов атипичные абсансы начались в возрасте 15 лет. У 19 (35,9 %) больных развилась рефрактерная эпилепсия, у 2 (3,8 %) пациентов приступы не полностью контролировались при приеме антиэпилептических препаратов (АЭП) — частота составляла в среднем 2 приступа в месяц, и у 32 (60,4 %) пациентов был достигнут хороший контроль приступов при антиэпилептической терапии. Не получали АЭП 7 пациентов. Были описаны следующие приступы в дебюте: генерализованные — в 25 случаях (среди них тонические приступы у 8 пациентов, тонико-клонические — у 6 больных, и у остальных — клонические/миоклонические приступы), фокальные — у 20 больных, инфантильные спазмы в 7 случаях и атипичные абсансы у 1 пациента с дебютом в 15 лет. Энцефалопатия развития и эпилептическая с инфантильными спазмами диагностирована у 20 (21,9 %) пациентов, со средним возрастом дебюта 5 мес (диапазон от 2 до 10 мес). Авторы отмечают, что более ранний дебют инфантильных спазмов ассоциировался с менее благоприятным прогнозом по течению эпилепсии у пациентов при синдроме 1p36 [4]. Случай фармакорезистентной эпилепсии у пациентки с делецией 1p36 описан S. Saito и соавт. [5].

G. Kanabag и соавт. описали 4 пациентов с делецией 1p36 и эпилепсией. У всех в анамнезе отмечались эпизоды эпилептического статуса, а у 3 пациентов — склонность к кластерному течению обычных для них типов приступов и эпизоды апноэ. У 1 ребенка эпилептическая природа апноэ была подтверждена при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ), у остальных 3 пациентов эпизоды апноэ купировались после назначения антиэпилептической терапии [12].

Возраст установления генетического диагноза варьирует от периода новорожденности до 47 лет [3, 11]. В ряде случаев во время пренатального скрининга

матерей пациентов выявляется повышенный уровень альфа-фетопротеина в крови [3]. У 8,8 % пациентов отмечается задержка внутриутробного развития плода [4]. Учитывая характер хромосомных нарушений (делеция), методом выбора является хромосомный микроматричный анализ.

По данным N. Bahi-Buisson и соавт., изменения по данным межприступной электроэнцефалографии (ЭЭГ) при эпилепсии при синдроме 1p36 отмечены в 87,8 % случаев [4]. Обеднение физиологических паттернов фоновой активности сочетается с аномальной медленноволновой активностью тета-дельта диапазона, главным образом, в задневисочно-теменно-затылочной области у большинства пациентов. По данным интериктальной ЭЭГ регистрировались фокальные центрально-височные спайки у 6 пациентов, задневисочно-височно-затылочные спайки — у 18 больных, персистирующие мультифокальные, диффузные и генерализованные высокоамплитудные спайки, полиспайки и комплексы спайк-волна — в 14 случаях. У пациентов с инфантильными спазмами отмечается гипсаритмия по данным ЭЭГ (типичная либо модифицированная с очень медленными двусторонними высокоамплитудными волнами дельта-диапазона и спайками и полиспайками в лобных, центральных или затылочных областях, с билатеральной синхронизацией) [4, 6].

G. Kanabag и соавт. отмечают локализацию эпилептиформной активности в лобно-центрально-височной области у 4 обследованных ими пациентов с моносомией 1p36 [12].

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) в половине случаев выявляется атрофия коры головного мозга с расширением боковых желудочков. Гипомиелинизация выявляется в 40 % случаев, гипоплазия мозолистого тела — в 10 %, нормальные результаты МРТ — в 10 % случаев [4].

S. Saito и соавт. описали билатеральную перисильвиарную полимикрогирию, перивентрикулярную нодулярную гетеротопию у пациентов с моносомией 1p36 [5, 13].

Лечение симптоматическое. Учитывая широкий спектр проблем, необходимо совместное наблюдение пациентов различными специалистами (неврологом, педиатром, кардиологом, офтальмологом, оториноларингологом, челюстно-лицевым хирургом, ортопедом, психологом, психиатром, дефектологом).

Эпилептические приступы нередко оказываются резистентными к терапии [4, 5]. N. Bahi-Buisson и соавт. описывают успешное назначение оральных стероидных гормонов в высоких дозах у пациентов с инфантильными спазмами [4]. Среди АЭП пациенты получали фенobarбитал (5 случаев), вигабатрин* (3 случая),

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

вальпроат (1 случай), бензодиазепины (2 случая); и во всех этих случаях лечение было недостаточно эффективным, отмечено развитие ранней тяжелой рефрактерной эпилепсии. У 1 пациента получена временная ремиссия на фоне приема вигабатрина, но через год возник рецидив полиморфных рефрактерных приступов [4].

S. Nabatame и соавт. описали аггравацию инфантильных спазмов и гипсаритмии по данным ЭЭГ после назначения карбамазепина. Авторы связывают эту реакцию с мутацией гена GABA-A рецептора [6].

P. Wexler и соавт. сообщают об 1 случае проведения гемисферэктомии у пациента с моносомией 1p36 для контроля над приступами. Поскольку в литературе представлено лишь 1 описание, результаты хирургического лечения не являются обнадеживающими [14].

Представляем собственное наблюдение 3 случаев эпилептической энцефалопатии, обусловленной делецией короткого плеча хромосомы 1 (1p36). Все пациенты мужского пола, возраст — 7, 6 и 2 года (средний возраст — 5 лет); наблюдаются с жалобами на эпилептические приступы разной степени тяжести и задержку психоречевого и моторного развития.

Клинический случай 1

Пациент 1, 2 года. Жалобы на эпилептические приступы, задержку моторного и психоречевого развития.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, 1-х срочных самопроизвольных родов. При рождении масса тела 2920 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На грудном вскармливании до 4 мес. Привит по индивидуальному календарю профилактических прививок. В 3 мес жизни осмотрен неврологом, установлен диагноз: последствие перинатального поражения центральной нервной системы, задержка психомоторного развития. В возрасте 4 мес появились бледность кожных покровов и иктеричность склер. Ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение, в ходе обследования выявлена гемолитическая анемия (снижение уровня гемоглобина до 60 г/л, в динамике — до 48 г/л, проба Кумбса 4+), имеющая тенденцию к нарастанию, что потребовало перевода ребенка в отделение реанимации и интенсивной терапии. При обследовании выявлено: цитомегаловирусная инфекция в острой фазе, эрозивный гастрит, синдром билиарной дисфункции, крипторхизм справа, открытое овальное окно 2–3 мм, нарушение мозгового кровообращения 0–I степени, диагональная трабекула в полости левого желудочка, ангиопатия сетчатки обоих глаз. Получил переливание эритроцитарной массы, курс неоцитотекта, преднизолон внутривенно в дозе 30 мг/кг с последующим переводом на пероральное введение со снижением дозы, антибактериальную, инфузионную, симптоматическую терапию (фолиевая кислота, креон, урсофальк, фосфалюгель, мотилиум, нексум, эспумизан, бифиформ) — с положительной динамикой. До 9-месячного

возраста по поводу аутоиммунной гемолитической анемии принимал преднизолон перорально, в контрольных анализах крови уровень гемоглобина увеличился до 133 г/л, с дальнейшей тенденцией к снижению до 81 г/л. Далее получал внутривенный иммуноглобулин, что сопровождалось на 3-и сутки терапии повышением температуры до фебрильных значений, с последующим развитием судорог, которые купировались введением реланиума.

Анамнез болезни (история развития эпилепсии).

Дебют приступов в возрасте 1 года после фебрильной провокации; отмечены фокальные немотормные приступы с частотой 3–4 приступа в день. ВЭМ (в возрасте 1 года): в бодрствовании и во сне регистрируется региональная и диффузная эпилептиформная активность средним и высоким индексом, в центрально-височной области слева (C3–T3), реже — в правых лобно-центральных отведениях (F4–C4). Во сне — пробеги диффузной ритмичной бета-активности. Однократно во сне зарегистрирован паттерн фокального приступа, исходящего из правой височной области (ритмичная активность тета-диапазона частотой 5 Гц, амплитудой до 150 мкВ, длительностью 25 с). Получал левитирацетам, фенобарбитал. В возрасте 1 года 1 мес присоединились серийные эпилептические спазмы с частотой 2–4 серии в сутки после каждого сна, более 10 приступов в серии, в виде легкого откидывания головы назад, вытягивания губ, вскидывания рук и ног. При проведении ВЭМ зарегистрирована модифицированная гипсаритмия с редуцированным паттерном «разряд–угнетение» (рис. 1).

В возрасте 1 года 2 мес отмечались серийные тонические флексорные приступы, до 20 в серию, в ряде случаев серии заканчиваются приступами длительностью до 30–60 с с замиранием, цианозом лица, остановкой взора. Частота — 2–3 серии в сутки после каждого пробуждения. Получал фенобарбитал. При добавлении руфинамида — без эффекта, руфинамид отменен. Далее получал фенобарбитал в комбинации с вигабатрином.

В возрасте 1 года 4 мес регистрировались эпилептические спазмы разной интенсивности: замирание с заведением глаз вверх, 2 серии в сутки, от 9 до 35 спазмов в 1 серии. Между спазмами — ороалиментарные автоматизмы. При проведении ВЭМ (в возрасте 1 года 4 мес) регистрировалась синхронизированная гипсаритмия. Получал вигабатрин; введение топирамата, отмена паглюферала. В дальнейшем при проведении ВЭМ регистрируется модифицированная гипсаритмия с акцентом по височным отведениям левого полушария, динамика положительная. В настоящее время сохраняются эпилептические спазмы, продолжается подбор терапии.

В неврологическом статусе (1 год 2 мес): окружность головы — 45 см, окружность груди — 48 см, большой родничок 2,0 × 2,0 см. Черепные нервы: зрачки равные, за предметом следит фрагментарно. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык по средней линии. В двигательной сфере: тонус мышц дистоничен, без явной

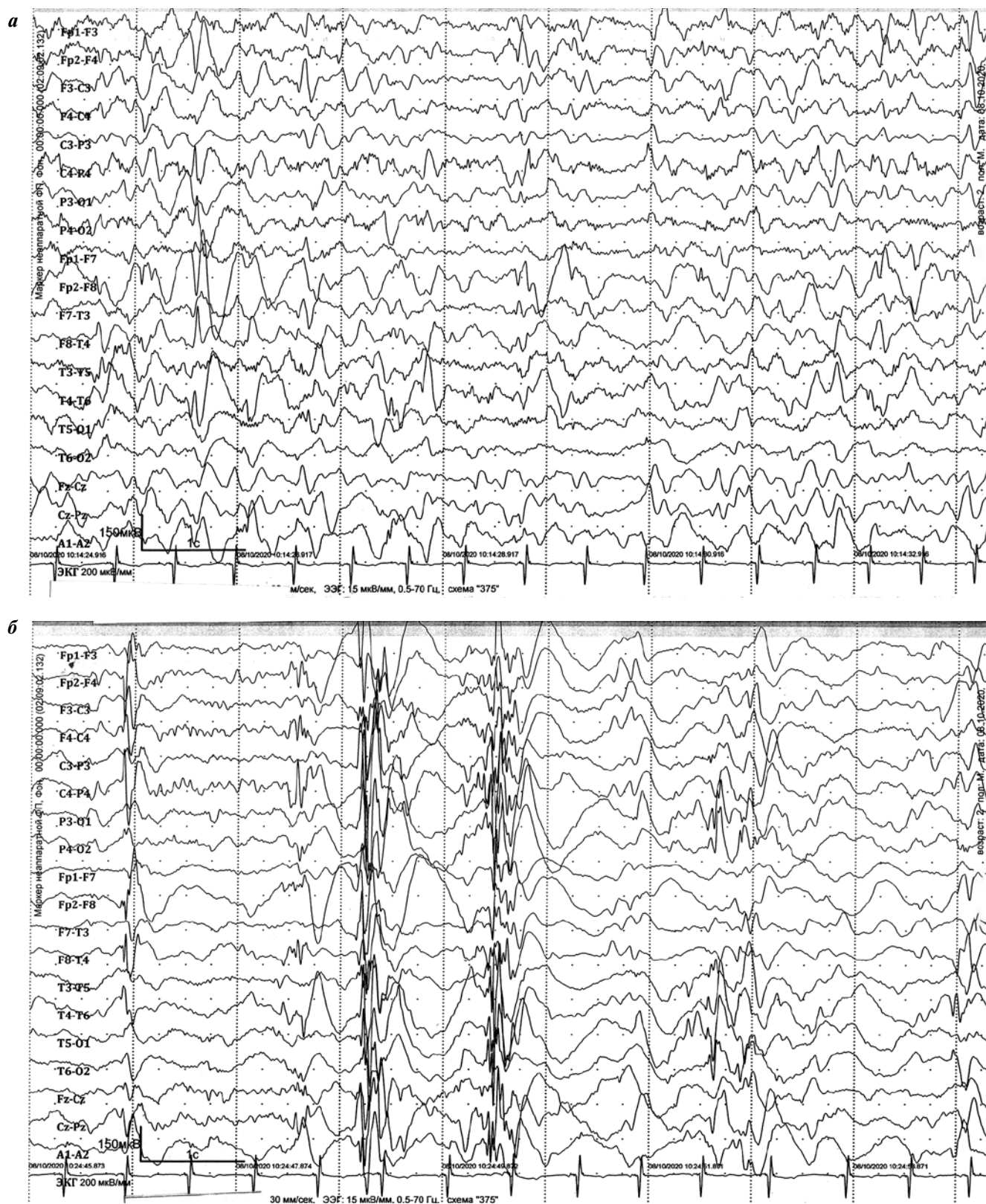


Рис. 1. Электроэнцефалограмма пациента 1: а – бодрствование: мультирегиональная эпилептиформная активность; б – сон: супрессивно-взрывной паттерн – разряды диффузной эпилептиформной активности сменяются периодами уплощения биоэлектрической активности продолжительностью до 3 с

Fig. 1. Electroencephalogram of patient 1: а – wakefulness: multi-regional epileptiform activity; б – burst-suppression pattern – discharges of diffuse epileptiform activity alternate with periods of flattened bioelectric activity lasting up to 3 seconds

асимметрии. Сухожильные рефлексы живые, равномерные с 2 сторон. Голову не держит. Опора на ноги снижена.

МРТ головного мозга в возрасте 6 мес: перивентрикулярная лейкомаляция, гипогенезия мозолистого тела, смешанная гидроцефалия на фоне кортикально-субкортикальных атрофических изменений.

Генетическое обследование: исключены болезни обмена, в том числе болезни Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Нимана—Пика, мукополисахаридоз 1-го и 2-го типа.

При проведении секвенирования ДНК «Большая неврологическая панель» в лаборатории «Геномед» выявлена делеция хромосомы 1. Поскольку секвенирование не является стандартным методом оценки вариаций копий генов, в дальнейшем был проведен хромосомный микроматричный анализ, таргетный. Выявлена микроделеция участка короткого плеча (p) хромосомы 1 с позиции 849466 до позиции 8574972, захватывающая регионы 1p36.33—p36.23 (OMIM: 607872). Размер делеции — 7725506 п. н. В дальнейшем врачом-генетиком был подтвержден диагноз: синдром делеции короткого плеча хромосомы 1 — 1p36, обусловленный спорадической мутацией, с низким генетическим риском для потомства родителей.

Клинический случай 2

Пациент 2, 4 года. Жалобы на эпилептические приступы (ежедневные эпилептические спазмы, чаще после пробуждения, до 10 приступов в день), задержку моторного и психоречевого развития.

Анамнез жизни: ребенок от повторной беременности (старший полусибс здоров), 2-х самопроизвольных родов. При рождении масса тела 2650 г, длина тела 48 см, окружность головы 33 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов; обвитие пуповиной. После рождения состояние средней тяжести, крик слабый, мышечная гипотония, рефлексы новорожденного умеренно снижены. В течение 14 сут находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом: церебральная ишемия I—II степени, задержка внутриутробного развития плода I степени. Развивается с задержкой: голову держит с 3—4 мес, начал переворачиваться в возрасте около 2 лет, садится с 2,5 года, в настоящее время не ходит, не говорит. Наследственный анамнез не отягощен.

Анамнез болезни (история развития эпилепсии). Дебют приступов в возрасте 2 мес: экстензорные тонические спазмы при пробуждении. При проведении ЭЭГ (в возрасте 2 мес) регистрируются региональное замедление в левой центральной области, эпилептиформная активность в виде единичных острых волн с тенденцией к диффузному распространению (рис. 2а). Получал вальпроат (конвулекс) — приступы купировались, ремиссия сохранялась с 2 до 7 мес. В период ремиссии улучшилось развитие — научился переворачиваться, брать игрушки. В возрасте 6—7 мес отмечена остановка и регресс развития. В возрасте 7 мес возник рецидив эпилептических спазмов; приступы возникали с частотой до нескольких

десятков в сутки, после пробуждения. Установлен диагноз синдрома Веста с трансформацией в симптоматическую мультифокальную эпилепсию у ребенка с детским церебральным параличом (ДЦП) (атонически-астатическая форма) и хромосомной патологией 1p36.

При проведении ВЭМ в возрасте 1 года регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность в центрально-теменно-височной, лобно-центрально-височной, затылочно-височной области справа и слева с эпизодами «разряд—угнетение» (рис. 2б). ЭЭГ в возрасте 1 года 2 мес: в фоновой записи преобладает медленноволновая активность, наиболее выраженная в теменно-центральной области, высокоамплитудная тета-активность. Регистрируется эпилептиформная активность в виде единичных острых волн, комплексов острая — медленная волна в лобно-височной и затылочно-теменной областях, билатерально. Паттерн модифицированной гипсаритмии (рис. 2в, г). При проведении ВЭМ в возрасте 3 лет сохраняется паттерн модифицированной гипсаритмии.

Фармакологический анамнез. Вальпроат (депакин) — без эффекта; побочные эффекты в виде вялости и сонливости. Топирамат (топамакс) — без эффекта. Вигабатрин — аггравация приступов; возбуждение, беспокойство, нарушение сна. От дальнейшего лечения (были рекомендованы гидрокортизон, фенobarбитал, перампанел, кетогенная диета) родители отказались, так как негативно относятся к медикаментозной терапии, не видят эффекта в отношении приступов и считают, что противосудорожные препараты «тормозят» развитие ребенка. Обсуждалась возможность прехирургического обследования, однако с учетом микроделеционного синдрома и мультирегиональной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ хирургическое лечение эпилепсии не было рекомендовано.

Неврологический статус (в возрасте 3 года 6 мес): масса тела — 14 кг, рост — 96 см (50—75 цен), окружность головы — 46 см (<3 цен), микроцефалия, густые брови, синофриз, гипоплазия верхней челюсти, короткий нос, гипоплазия мошонки. Контакт с ребенком ограничен, инструкции не выполняет, произвольного слежения нет. Черепные нервы: лицо симметрично, глотание не нарушено. В двигательной сфере: мышечный тонус снижен, больше в ногах. Сухожильные рефлексы симметричны. Астазия-абазия. В положении на животе удерживает голову, опирается на руки, переворачивается на бок, редко — на живот. Фенотип пациента представлен на рис. 3.

МРТ головного мозга: незавершенная миелинизация белого вещества.

Генетическое исследование: с помощью метода тандемной масс-спектрометрии исключены наследственные аминокислотопатии и органические ацидурии; исключена спинальная мышечная атрофия.

При проведении сравнительной геномной гибридизации (НИИ генетики г. Томска) выявлена микроделеция

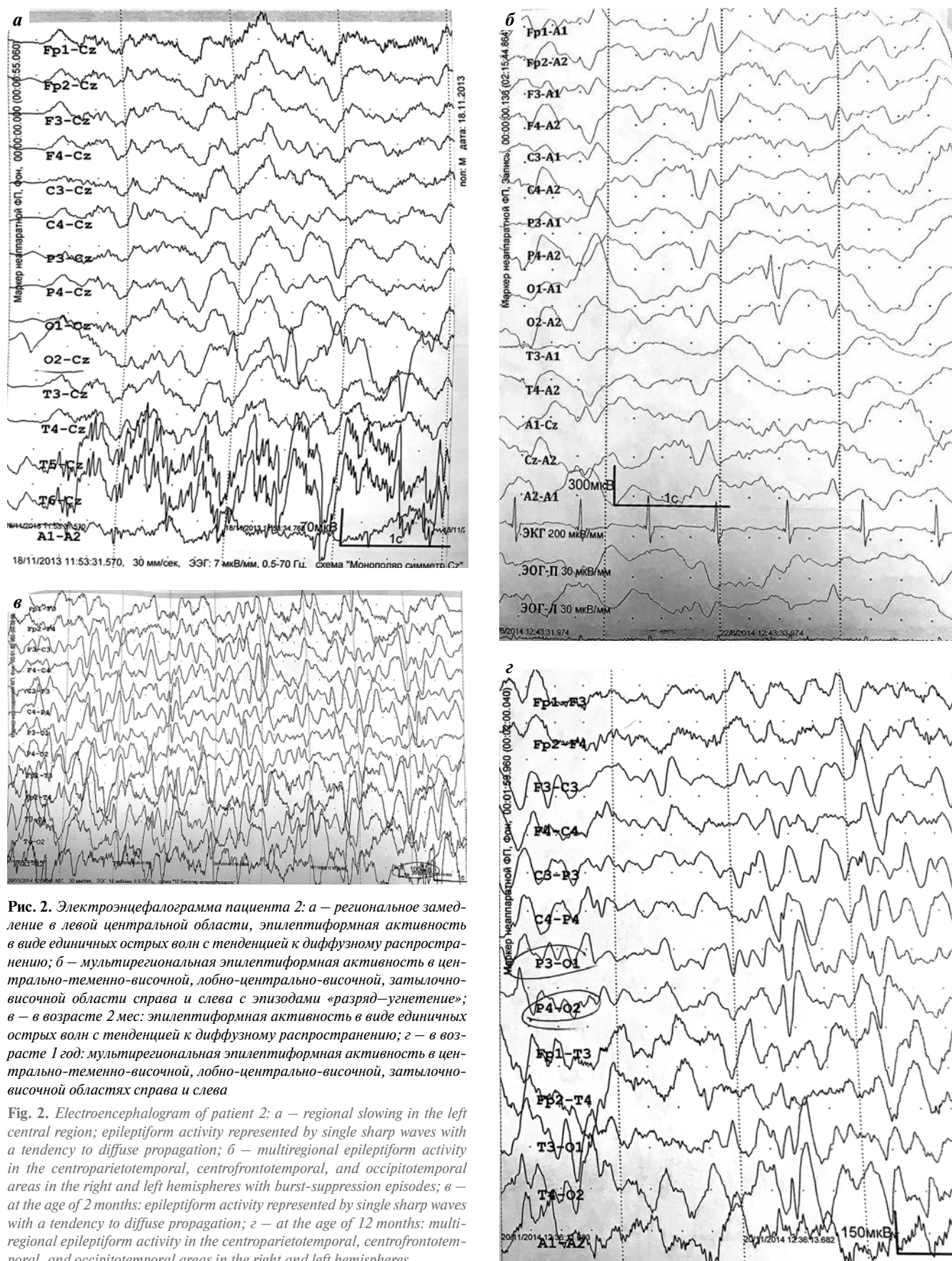


Рис. 2. Электроэнцефалограмма пациента 2: а — региональное замедление в левой центральной области, эпилептиформная активность в виде единичных острых волн с тенденцией к диффузному распространению; б — мультирегиональная эпилептиформная активность в центрально-теменно-височной, лобно-центрально-височной, затылочно-височной области справа и слева с эпизодами «разряд-угнетение»; в — в возрасте 2 мес: эпилептиформная активность в виде единичных острых волн с тенденцией к диффузному распространению; г — в возрасте 1 год: мультирегиональная эпилептиформная активность в центрально-теменно-височной, лобно-центрально-височной, затылочно-височной областях справа и слева

Fig. 2. Electroencephalogram of patient 2: а — regional slowing in the left central region; epileptiform activity represented by single sharp waves with a tendency to diffuse propagation; б — multiregional epileptiform activity in the centroparietotemporal, centrofrontotemporal, and occipitotemporal areas in the right and left hemispheres with burst-suppression episodes; в — at the age of 2 months: epileptiform activity represented by single sharp waves with a tendency to diffuse propagation; г — at the age of 12 months: multiregional epileptiform activity in the centroparietotemporal, centrofrontotemporal, and occipitotemporal areas in the right and left hemispheres



Рис. 3. Фенотип пациента в возрасте 3 лет

Fig. 3. Patient's phenotype at the age of 3 years

1р36.33—р36.32 (синдром микроделеции 1р36). Уродителей данная микроделеция не обнаружена.

Клинический случай 3

Пациент 3, 6 лет. Жалобы на фебрильные судороги, задержку развития.

Анамнез жизни: ребенок от 1-х физиологических срочных быстрых родов, масса тела при рождении 2470 г, оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. После рождения отмечалась выраженная вялость. При проведении нейросонографии диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние II степени. Кормление через зонд в течение 2 нед. Диагностирована расщелина мягкого нёба. До 1,5 мес находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом церебральной ишемии II степени. Отмечались срыгивания, плохо прибавлял в массе. До возраста 2,5 года ел только протертую пищу, в дальнейшем после курса когнитума, на фоне регулярных занятий с логопедом, начал жевать. Моторное развитие: голову начал держать с 7—8 мес, вставал на четвереньки в 10 мес, с 10 до 15 мес находился в шине Виленского, самостоятельно садится с возраста 1,5 года, встает в кроватке с 1,5 года, самостоятельная ходьба — с 4 лет. В настоящее время отмечают неустойчивость при ходьбе, частые падения; сохраняется неловкость мелкой моторики, однако самостоятельно ест ложкой, играет игрушками. Речевое развитие: говорит несколько слоговых слов («мама», «папа»). Речь понимает на бытовом уровне, выполняет

просьбы, общается жестами. Развито подражание. Посещает детский сад (в сопровождении мамы), к занятиям привлекается. Общается жестами. Знает цвета, формы, размеры, количество. Сон беспокойный, отмечается яктация. Навыки опрятности в стадии формирования (с 5 лет). Учитесь одеваться. Привит по индивидуальному календарю. Систематически получает развивающие занятия (логопед, дефектолог, психолог), двигательную реабилитацию (лечебная физкультура, занятия на тренажерах «Корвит», «Мотомед», иппотренажере).

Эпилептические приступы. В возрасте 14 дней на фоне лихорадки (вирусная инфекция) возник фебрильно-провоцируемый приступ (генерализованный тонико-клонический). В дальнейшем повторилось 3 фебрильных приступа на фоне вирусных инфекций в возрасте 1,5; 2 и 3 года. АЭП не получает.

Неврологический статус (в возрасте 6 лет): масса тела — 16 кг, рост — 105 см, окружность головы — 47,5 см. Черепные нервы: лицо симметрично. Гипогнатия. Гипотония мышц речедвигательного аппарата. Язык по средней линии, напряжен, рот часто открыт. Затруднено дыхание через нос. Саливация усилена. В двигательной сфере: мышечный тонус повышен в дистальных отделах нижних конечностей в аддукторах бедер. Сухожильные рефлексы снижены, без разницы сторон. Ходит самостоятельно, на широко расставленных ногах, сглажен поясничный лордоз, опора на вальгусные стопы.

Не может прыгать. При осмотре контактен, элементы стереотипного поведения.

ВЭМ дневного сна: основная активность — 8,0–8,5 Гц. В состоянии бодрствования эпилептиформной активности не выявлено. Во сне регистрируются медленноволновые акцентуации в правой и левой лобно-центральной области; единичные пики амплитудой до 90 мкВ — в левой затылочной области.

МРТ головного мозга: расширение субарахноидальных пространств в височных отделах. Лейкопатия.

Генетическое исследование: при проведении хромосомного микроматричного анализа выявлена микроделеция короткого плеча 1p36.

Все 3 описанных клинических случая объединяет сочетание эпилептических приступов и задержки психического и моторного развития. Проявления эпилепсии варьируют от тяжелой формы с абсолютно резистентными к терапии эпилептическими спазмами (случаи 1 и 2) до легкого течения, с развитием приступов только на фоне лихорадки при вирусных инфекциях. Вероятно, различия по тяжести течения эпилепсии могут быть связаны с различной протяженностью мутации.

У всех детей отмечается задержка психоречевого развития. В отношении пациентов 1 и 2 можно предполагать, что на фоне эпилептической энцефалопатии задержка развития усугубляется резистентным течением эпилептических приступов и продолжающимися эпилептиформными разрядами по данным ЭЭГ. Пациенты 1 и 2 не говорят, не понимают обращенную речь, не выполняют даже простые инструкции, у них не сформировано самообслуживание. У пациента 3, напротив, самообслуживание и игровая деятельность

развиты по возрасту, понимание речи сформировано в полном объеме, однако отмечается полное отсутствие экспрессивной речи. Результаты теста Векслера показывают низкую возрастную норму с преобладанием невербального интеллекта, поэтому мы не можем диагностировать у него умственную отсталость, а расцениваем нарушение речи как моторную алалию. Поскольку у пациента 3 никогда не регистрировалась интериктальная эпилептиформная активность по данным ЭЭГ, можно предполагать, что уровень интеллектуального развития некоторым образом зависит от тяжести эпилепсии. Однако моторная алалия является тяжелым речевым нарушением, безусловно, влияющим на социализацию.

Третий симптомокомплекс, выявленный у всех пациентов, — синдром двигательных нарушений, который мы расценили как синдром ДЦП. У пациентов 1 и 2 диагностирована атонически-астатическая форма ДЦП (низкий мышечный тонус, астазия-абазия), у пациента 3 выявляется спастический гипертенус в дистальных отделах нижних конечностей. Пациент самостоятельно ходит, поэтому у него диагностирован ДЦП в форме спастической диплегии, степень тяжести 1 по шкале больших моторных функций GMFCS.

Таким образом, наличие микроделеции 1p36 сопровождается задержкой психоречевого и моторного развития независимо от наличия эпилепсии, т.е. представленные случаи могут расцениваться в рамках не только эпилептической энцефалопатии, но и энцефалопатии развития. Однако мы полагаем, что на тяжесть задержки развития, помимо эпилепсии, оказывает влияние протяженность делеции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shapira S., McCaskill C., Northrup H. et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. *Am J Hum Genet* 1997;61:642–50. DOI: 10.1086/515520
- Heilstedt H., Ballif B., Howard L. et al. Population data suggest that deletions of 1p36 are a relatively common chromosome abnormality. *Clin Genet* 2003;64:310–6. DOI: 10.1034/j.1399-0004.2003.00126.x
- Slavotinek A., Shaffer L., Shapira S. Monosomy 1p36. *J Med Genet* 1999;36:657–63.
- Bahi-Buisson N., Guttierrez-Delgado E., Soufflet C. et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 2008;49(3):509–15.
- Saito S., Kawamura R., Kosho T. et al. Bilateral perisylvian polymicrogyria, periventricular nodular heterotopia, and left ventricular noncompaction in a girl with 10.5–11.1 Mb terminal deletion of 1p36. *Am J Med Genet A* 2008;146A(22):2891–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.32556
- Nabatame S., Okinaga T., Imai K. et al. Effect of carbamazepine on epilepsy with 1p36 deletion syndrome. *No To Hattatsu* 2007;39(4):289–94.
- Yunis E., Quintero L., Leibovici M. Monosomy 1pter. *Hum Genet* 1981;56(3):279–82. DOI: 10.1007/BF00274679
- Jordan V., Zaveri H., Scott D. 1p36 deletion syndrome: an update. *Appl Clin Genet* 2015;8:189–200.
- Lee J., Rinehart S., Polsani V. Left ventricular noncompaction cardiomyopathy: adult association with 1p36 deletion syndrome. *Meth Deb Cardiovasc J* 2014;10(4):258, 259.
- Shimada S., Shimajima K., Okamoto N. et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. *Brain Dev* 2015;37(5):515–26. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.08.002
- Brazil A., Stanford K., Smolarek T., Hopkin R. Delineating the phenotype of 1p36 deletion in adolescents and adults. *Am J Med Genet A* 2014;164A(10):2496–503.
- Kanabar G., Boyd S., Schugal A., Bhate S. Multiple causes of apnea in 1p36 deletion syndrome include seizures. *Seizure* 2012;21(5):402–6. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.02.004
- Saito Y., Kubota M., Kurosawa K. et al. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev* 2011;33(5):437–41. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.07.00
- Wexler P., Gilfillan T., McGavran L., Sujansky E. Deletion 1p36.3 and potent role of high-resolution chromosome analysis. *Am J Hum Genet Suppl* 1991;49:278.

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

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

Соблюдение прав пациентов. Изображения пациента публикуются с письменного разрешения его родителей.
Compliance with patient rights. The patient's images are published with the written permission of his parents.

Ишемический инсульт в детском возрасте: осложнение течения COVID-19 (описание клинического случая и обзор литературы)

А.М. Щетинина¹, В.П. Иванов¹, А.В. Ким¹, Г.Г. Иванова², В.А. Малько¹, Т.М. Алексеева¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

²ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства; Россия, 194291 Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4

Контакты: Алена Михайловна Щетинина anela1993@mail.ru

В последнее время появляется все большее количество публикаций об осложненном течении новой коронавирусной инфекции у детей. В литературе описаны лишь единичные случаи острых нарушений мозгового кровообращения. В статье представлено описание клинического случая течения новой коронавирусной инфекции, осложненного ишемическим инсультом у мальчика 11 лет. Ишемический инсульт средней степени тяжести (pedNIHSS 14 баллов) возник на 7-е сутки после инфицирования вирусом SARS-CoV-2, на фоне мультисистемного воспалительного синдрома, проявлялся левосторонней гемиплегией и гемигипестезией, центральным парезом мимической мускулатуры средней степени тяжести, а также псевдобульбарным синдромом. Методы нейровизуализации подтвердили наличие ишемического очага в правом полушарии головного мозга с окклюзией правой средней мозговой артерии. На фоне лечения отмечался регресс неврологической симптоматики: появились минимальные движения в левой руке и ноге, мимической мускулатуре лица, также улучшились глотание и речь. Спустя 1,5 мес после инсульта при обследовании не было выявлено маркеров, предрасполагающих к протромботическим состояниям, а также признаков системных заболеваний. По данным нейровизуализации произошла полная реканализация средней мозговой артерии, сохранялись изменения в постишемическом очаге. Данный случай показывает возможность развития острого нарушения мозгового кровообращения на фоне коронавирусной инфекции у соматически здоровых детей и заставляет врача быть более настороженным при лечении коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: ишемический инсульт, клинический случай, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Щетинина А.М., Иванов В.П., Ким А.В. и др. Ишемический инсульт в детском возрасте: осложнение течения COVID-19 (описание клинического случая и обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):47–54. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-47-54

Ischemic stroke in a pediatric patient: complication of the course of COVID-19 (clinical case and literature review)

A.M. Shchetinina¹, V.P. Ivanov¹, A.V. Kim¹, G.G. Ivanova², V.A. Malko¹, T.M. Alekseeva¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²L.G. Sokolov Northwestern Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; 4 Prospekt Kultury, Saint Petersburg 194291, Russia

Contacts: Alena Mikhaylovna Shchetinina anela1993@mail.ru

Recently, there is a growing number of publications about the complicated course of the COVID-19 in children. The literature describes only a few cases of acute cerebrovascular diseases. In the case described in this paper, an 11-year-old boy presented with COVID-19 complicated by an ischemic stroke. Moderate ischemic stroke (pedNIHSS 14 points) occurred on the 7th day after infection with the SARS-CoV-2 and the background of the multisystem inflammatory syndrome. It has started with the left hemiplegia, hemianesthesia, central-type facial moderate palsy, and pseudobulbar palsy. Focal brain ischemia in the right hemisphere brain and occlusion of the right middle cerebral artery was confirmed by neuroimaging data. The treatment observed regression of neurological symptoms: there were minimal movements in his left

arm and leg, facial muscles, also improved gulping and speech. After 1.5 months, the stroke was provided clinical examination: no markers predisposing to hypercoagulability or a prothrombotic state, as well as markers of systemic diseases. According to neuroimaging data, was occurred recanalization of occluded middle cerebral artery, was post-ischemic changes. This case shows the possibility of stroke against the background of COVID-19 in children without somatic problems and makes the doctor more vigilant during the treatment of COVID-19.

Keywords: case report, ischemic stroke, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Shchetinina A.M., Ivanov V.P., Kim A.V. et al. Ischemic stroke in a pediatric patient: complication of the course of COVID-19 (clinical case and literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-47-54

Несмотря на развитие медицинских технологий, пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) встает на один уровень по значимости с эпидемиями чумы, холеры и гриппа, а в ряде случаев и превышает их по числу жертв и заболевших.

Ранее коронавирусы считались возбудителями респираторных и кишечных заболеваний, протекавших в легкой форме. Однако локальные эпидемии, вызванные коронавирусами в 2003 г. в Китае (SARS) и 2012 г. на Ближнем Востоке (MERS), проявлялись высокой вероятностью тяжелого течения болезни и смерти (10 и 35 % соответственно, по данным Всемирной организации здравоохранения) [57].

Одной из важнейших особенностей новой коронавирусной инфекции является ее высокая контагиозность, способствовавшая крайне быстрой трансформации локальной вспышки в эпидемию, а в дальнейшем — и в пандемию, несмотря на принятые противоэпидемические меры. При уровне смертности меньшем, чем при SARS и, тем более, MERS, новое заболевание унесло значительно большее число жизней [34, 57].

Среди детского населения заболевание протекает преимущественно благоприятно, в малосимптомной или бессимптомной форме. Однако появляется все большее число публикаций об осложненном течении новой коронавирусной инфекции. Чаще всего диагностируют Кавасаки-подобный синдром. В то же время накапливается материал о неврологических осложнениях, особенно при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания [14, 20, 28, 29, 41, 48, 51].

Среди неврологических симптомов выделяют головные боли, транзиторную энцефалопатию, судорожный синдром. Описаны единичные случаи энцефалитов, манифестации демиелинизирующих заболеваний, синдрома Гийена—Барре, острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Приводим описание клинического случая течения новой коронавирусной инфекции, осложненного ишемическим инсультом у пациента детского возраста.

Клинический случай

Мальчик 11 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в отделение нейрохирургии детского возраста с жалобами на слабость и снижение чувствительности

в левой руке и ноге, нечеткую речь и асимметрию лица. Клинически диагностированы левосторонний спастический гемипарез, гемигипестезия слева, центральный парез мимической мускулатуры слева, псевдобульбарный синдром.

Из анамнеза: ребенок соматически здоров. Ранее не имел тромбозов, повышенной кровоточивости, на диспансерном учете не состоял. В начале декабря 2020 г. остро развилось инфекционное заболевание с субфебрильной лихорадкой с прогрессивным нарастанием в течение 2 сут до пиретической. Отмечалось литическое снижение температуры тела до субфебрильной и нормальной на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, парацетамол).

На 3-и сутки от начала заболевания на коже правого бедра появились эритематозные пятна, исчезающие при надавливании, которые в динамике слились и приобрели багрово-синюшный оттенок. Амбулаторно наблюдался педиатром, получал симптоматическое лечение.

На 6-е сутки госпитализирован в городскую детскую больницу. При поступлении отмечались субфебрильная лихорадка, вышеописанная кожная сыпь без возникновения новых элементов, яркие сухие губы, инъекции сосудов склер. По результатам параклинического обследования: умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение скорости оседания эритроцитов до 53 мм/ч, уровень С-реактивного белка — 309 мг/л, уровень ферритина — 658 нг/мл, значительное повышение уровня D-димера. Проведено обследование на респираторные инфекции методом полимеразной цепной реакции при поступлении: PHK SARS-CoV-2, вируса гриппа и респираторно-синцитиального вируса не обнаружено. По данным рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено. Электрокардиограмма, эхокардиография: синусовая тахикардия; данных, указывающих на поражение коронарных сосудов, наличие тромбов, не получено.

В связи с высокой вероятностью течения новой коронавирусной инфекции началась противовирусная, антибактериальная, антикоагулянтная (гепарин), симптоматическая терапия.

На 7-е сутки произошло резкое ухудшение состояния: угнетение сознания, левосторонняя гемиплегия, центральный парез мимической мускулатуры слева, псевдобульбарный синдром, гиперестезия кожных покровов,

выраженный синдром интоксикации, признаки эксикоза — губы сухие, покрыты корочками. Выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга с внутривенным контрастированием — КТ-картина территориального ишемического инсульта в правой гемисфере головного мозга (бассейн правой средней мозговой артерии (СМА)). Вероятный тромбоз правой СМА в области бифуркации и сегмента М1 СМА справа. Незначительная дислокация срединных структур головного мозга. Левосторонний гайморит (рис. 1).

Выполнено дуплексное исследование артерий и вен шеи, нижних конечностей — сосуды проходимы, комплекс интима — медиа не утолщен, патологических внутрипросветных образований не выявлено. Осмотрен офтальмологом: фоновая ангиопатия сетчатки, нейропатия зрительного нерва, острый кератоконъюнктивит обоих глаз.

Результат повторного обследования мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 на 7-е сутки методом полимеразной цепной реакции положительный, диагностирована новая коронавирусная инфекция, осложненная ишемическим инсультом в бассейне правой СМА.

Ребенок переведен в отделение интенсивной терапии для стабилизации состояния и дальнейшего наблюдения с клиническим диагнозом: ОНМК по ишемическому типу в бассейне правой СМА, COVID-ассоциированный патогенетический подтип; левосторонняя гемиплегия и гемигипестезия, левосторонний тяжелый неглект; по международной шкале Pediatric NIH Stroke Scale (pedNIHSS) 14 баллов (среднетяжелый инсульт), 5 баллов по шкале Рэнкина.

С учетом развития мультисистемного воспалительного синдрома (длительная высокая лихорадка, признаки васкулопатии, ОНМК, результаты параклинического обследования — лейкоцитоз, многократное повышение уровней С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, D-димера) проведена коррекция терапии: повышена доза антикоагулянтов (гепарин 250 Ед/кг/сут), добавлены антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 100 мг/кг), высокодозный внутривенный иммуноглобулин (пентаглобин), ноотропные препараты (глицин, церебролизин), проведена смена антибактериальной терапии на защищенные пенициллины (амоксциллин + клавулановая кислота), инфузионная терапия из расчета 80 мг/кг/сут. Началась ранняя реабилитация пациента: позиционирование конечностей, сенсорная стимуляция слева (звуковая, зрительная, тактильная), лечебная физическая культура.

При контроле магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и сосудов головного мозга через 12 дней — зона ишемии с признаками геморрагической трансформации в лобно-височно-теменной области и в области базальных ядер правой гемисферы головного мозга, правой ножки мозга. МР-сигнал от правой СМА не определяется (рис. 2).

Проведена медицинская реабилитация (электростимуляция, массаж, лечебная физкультура), выполнена замена прямых антикоагулянтов на непрямой (варфарин). Отмечалось улучшение функций глотания и речи до легкой степени тяжести, появились минимальные движения в левой ноге, руке (в дистальных отделах — 0 баллов, в проксимальных отделах — до 2 баллов) и мимической

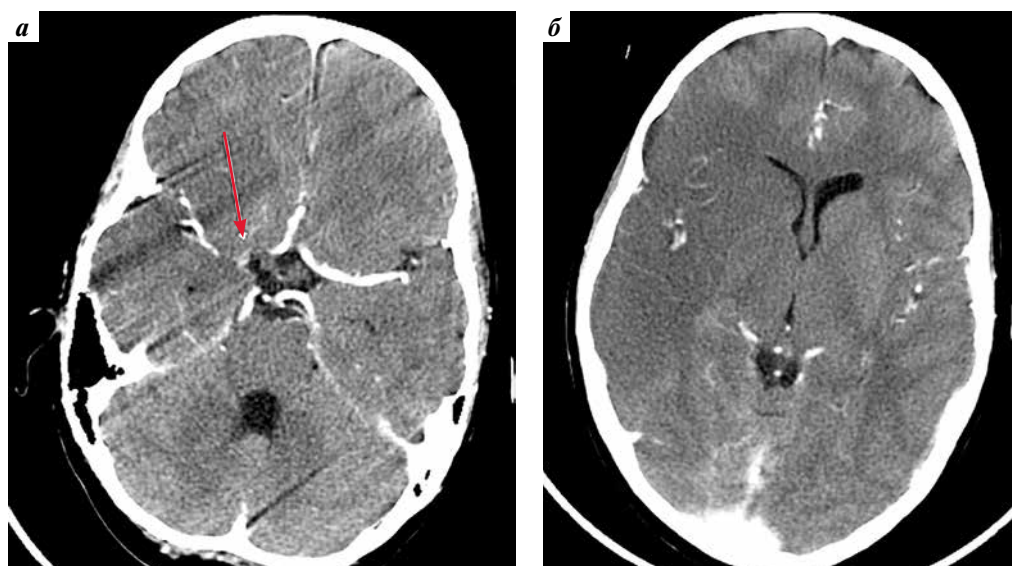


Рис. 1. Компьютерная томографическая ангиография от 05.12.2020: а — стрелкой отмечен участок тромбоза М1-сегмента правой средней мозговой артерии; б — отмечаются дислокация средней линии, компримирование правого бокового желудочка, снижение плотности мозговой ткани в бассейне правой средней мозговой артерии

Fig. 1. Computed tomography angiography from 05.12.2020: a — the arrow marks the site of thrombosis within M1 segment of the right middle cerebral artery; б — there is a dislocation by midline, lateral ventricle compression, a low density of brain tissue in the basin of the right middle cerebral artery

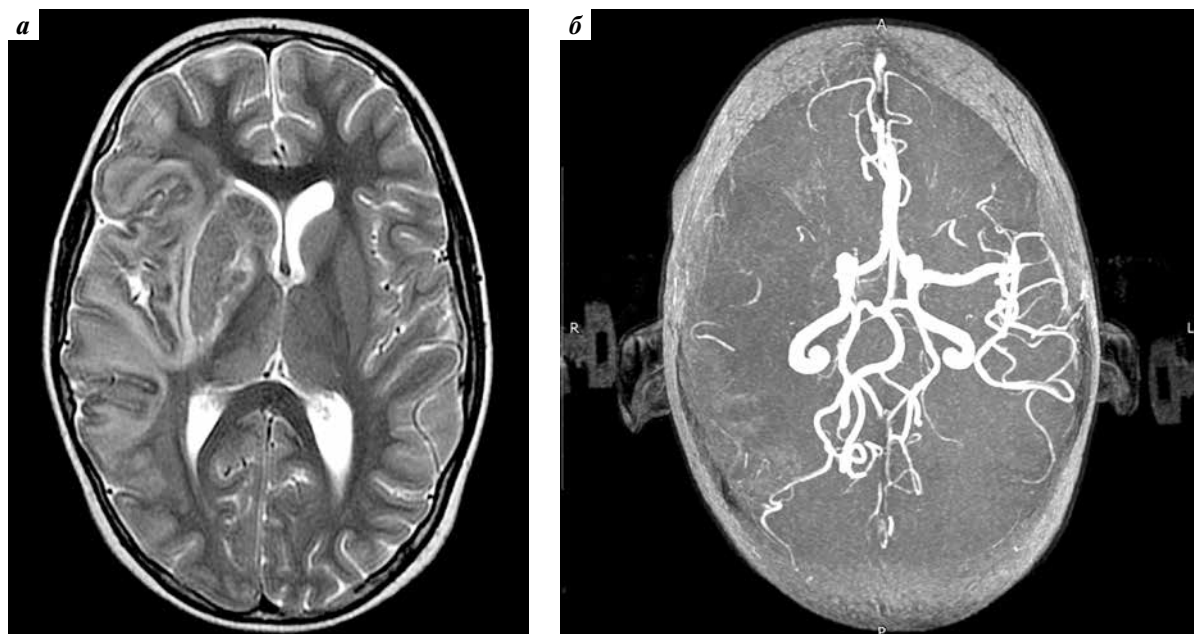


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 17.11.2020: а — T2-взвешенные изображения: зона ишемии с участками геморрагической трансформации в бассейне правой средней мозговой артерии; б — МР-ангиография: признаки тромбоза М1-сегмента правой средней мозговой артерии

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain from 17.11.2020: а — T2-weighted images: ischemic zone with areas of hemorrhagic transformation in the basin of the right middle cerebral artery; б — magnetic resonance angiography: signs of thrombosis within M1 segment of the right middle cerebral artery

мускулатуре. Общая оценка по шкале redNIHSS на момент выписки составила 10 баллов.

Спустя 1,5 мес после манифестации неврологического события пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», при обследовании выявлены центральный парез мимической мускулатуры слева легкой степени, центральный спастический левосторонний гемипарез (в проксимальных отделах руки и ноги — до 3 баллов, в кисти и стопе — 1 балл), левосторонняя гемигипестезия, псевдобульбарный синдром (дисфагия, дизартрия и дисфония легкой степени); оценка по шкале redNIHSS — 9 баллов. Диагноз был дополнен оценкой по классификации CASCEDE [1, 7]: острый артериальный ишемический инсульт вследствие унилатеральной фокальной церебральной артериопатии детства (тип 2).

По данным МРТ головного мозга от 28.01.2021 отмечаются обширные кистозно-глиозные изменения в бассейне правой СМА. При выполнении контрастной МР-перфузии выявлены соответствующие ишемическому очагу изменения среднего времени прохождения контрастного вещества (mean transit time, МТТ), времени до достижения максимальной (пиковой) концентрации контрастного вещества (time to peak, ТТР) и объема церебрального кровотока (cerebral blood volume, CBV) (рис. 3).

По данным КТ-ангиографии от 29.01.2021 отмечается уменьшение калибра правых передней, средней и задней мозговых артерий. Изменений перфузии мозговой ткани вне участка ОНМК не выявлено. С учетом полу-

ченных данных нейровизуализации и времени с момента возникновения инсульта (более 1 мес), согласно классификации CASCEDE, можно говорить об обратимой артериопатии.

Для оценки предрасполагающих к тромбозам факторов отменены ацетилсалициловая кислота и варфарин. После этого на 7-е сутки проведено гематологическое обследование. Данных, указывающих на дисфункцию тромбоцитов (АДФ, ристоминин-, коллаген-, адреналин-индуцированная), тромбоцитопатии (фактор Виллебранда), тромбофилию, не получено. Показатели коагулограммы, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, гомоцистеин, волчаночный антикоагулянт — в пределах референсных значений. Выявлено повышение уровня протейна С в крови до 124 % (норма 59–112 %) при содержании протейна S на нижней границе нормы (76 %) (норма 76–127 %). Результаты обследования обсуждены с гематологом, принято решение о нецелесообразности дальнейшего продолжения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии. Пациент выписан на амбулаторное лечение под наблюдение невролога и педиатра с рекомендациями соблюдения адекватного питьевого режима на фоне инфекционных заболеваний, повышенной физической нагрузки.

Пандемия COVID-19 поставила перед медицинским сообществом множество вопросов, часть из которых требуют дальнейшего исследования. Большинство заболеваний новой коронавирусной инфекцией (около 80 %) протекают в виде инфекции верхних

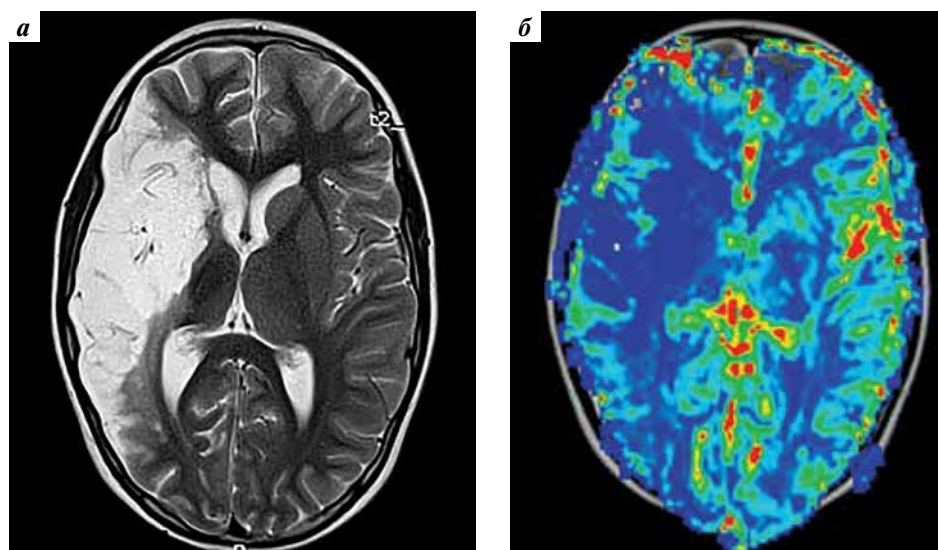


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 28.01.2021: а — обширные кистозно-глиозные изменения правого полушария головного мозга, соответствующие бассейну правой средней мозговой артерии; б — снижение показателей CBV в зоне острого нарушения мозгового кровообращения по данным контрастной МР-перфузии

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain from 28.01.2021: а — extensive cystic-gliosis changes in the right hemisphere of the brain, corresponding to the basin of the right middle cerebral artery; б — reduced CBV index in ischemic zone, according to contrast magnetic resonance perfusion

дыхательных путей. Примерно у 15 % инфицированных наблюдается тяжелое течение заболевания с поражением легких и дыхательной недостаточностью, которое разрешается благоприятно. Примерно в 5 % случаев заболевание протекает крайне тяжело, с развитием полиорганной недостаточности [58].

Частота неврологических симптомов у больных с SARS-CoV-2 колеблется от 30 до 85 % [30, 35, 40], и они занимают 2-е место в структуре мультисистемного поражения при COVID-19. Спектр неврологических проявлений при COVID-19 очень широк и включает аносмию и агевзию [35], ишемические и геморрагические инсульты, тромбозы вен головного мозга [44], энцефалиты [43], поражение черепных и периферических нервов, в том числе синдром Гийена—Барре [52], а также «мозговой туман» [50], головные и мышечные боли [18, 38], синдром хронической усталости, нарушения сна, панические атаки, тревожные и депрессивные расстройства [15, 42, 53, 54], судороги и др. [2, 4, 5, 46, 47].

Ряд авторов относят проявление неврологической патологии на фоне новой коронавирусной инфекции к новому термину «нейроковид» [12, 19, 37]. Структура его включает периферическую нейропатию, невроаскулит, нейромиопатию, энцефалопатию, паркинсонизм, психозы, инсульт, миелит, энцефалит, демиелинизирующие заболевания. Неврологические нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза и реологии крови, нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2, иммуновоспалительными реакциями, а также смешанным воздействием перечисленных факторов [6, 11, 16, 25, 26, 43, 45].

По данным литературы, частота ОНМК по ишемическому типу среди детского населения составляет от 1,3 до 1,72 на 100 тыс. [10]. Среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией частота подобных осложнений варьирует в пределах 2–6 %, с тенденцией к повышению этого показателя у детей [22]. По данным L.A. Beslow и соавт., новая коронавирусная инфекция выявлялась у 4,7 % пациентов детского возраста с ОНМК по ишемическому типу. Также, согласно их исследованию, не более 50 % пациентов с ОНМК по ишемическому типу проходят тестирование на SARS-CoV-2 [8]. Стоит отметить возможность развития ишемических нарушений спустя 3–4 нед от начала заболевания [3].

Рассмотрим патогенез тромбозов и непосредственно ишемических инсультов при коронавирусной инфекции. Инфекция SARS-CoV-2 характеризуется не только поражением эпителия респираторного и кишечного трактов, но и нейротропностью. Z. Varga и соавт. продемонстрировали существование эндотелиита как легочной, так и внелегочной локализации, присутствие лимфоцитов и вирусов в воспалительном субстрате при данном заболевании [55]. Н. Li и соавт. выдвинули гипотезу о вирусном сепсисе. В дальнейшем вирусное поражение эндотелия было подтверждено при выявлении специфических морфологических признаков [36].

Цитопатическое действие SARS-CoV-2 на эндотелиоциты обуславливает массивный выход в кровь из телец Вайбеля—Палладе факторов свертывания VIII и VWF (Виллебранда), оказывающих мощное прокоагулянтное действие [23, 24, 27].

Кроме того, имеются данные об инфицировании SARS-CoV-2 тромбоцитов непосредственно через рецепторы (ангиотензинпревращающий фермент 2) или альтернативным путем [39], вследствие чего нарушается функциональная и морфологическая структура тромбоцитов. Главным образом это проявляется в увеличении секреции тромбоксана A₂, факторов адгезии (P-селектин), что приводит к проагрегантному состоянию за счет повышенной готовности к адгезии и агрегации с последующим переходом на фибриноген и коллаген. Как следствие, наблюдается повышение количества циркулирующих тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и в последующем развитие тромбоцитопатии потребления [27, 39, 59].

Новая коронавирусная инфекция может сопровождаться кожными проявлениями: эритематозно-папулезно-везикулярными высыпаниями, кожной пурпурой, ливедо, акральными синюшными пятнами на различных участках кожи [41]. Гистологически выявлено, что субстратом являются тромбоцитарный васкулит и эндотелиит [14, 41, 48].

Особенности течения COVID-19 в детской популяции в Великобритании охарактеризовали как «педиатрический синдром мультисистемного воспаления у детей, по времени совпадающий с SARS-CoV-2» (PIMS-TS), а в США — «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (MIS-C). В России более распространен термин «Кавасаки-подобный синдром», или «новый мультисистемный синдром в рамках новой коронавирусной инфекции, протекающий как системный васкулит с поражением артерий мелкого и среднего калибра с поражением многих органов и систем» [20, 28, 29, 51].

Выраженная вирусемия, точнее РНКемия, проявления цитокинового шторма, множественность органов и тканей-мишеней способствуют развитию системного воспалительного ответа [13, 14, 21, 31, 33, 48, 56]. Вирусный сепсис также способствует универсальному патологическому процессу в организме — развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания со сменой процессов гиперкоагуляции гипокоегуляцией потребления. Этим обуславливается развитие геморрагической трансформации ишемических инсультов, а также геморрагического синдрома [9, 32, 49].

До сих пор недостаточно данных о потенциальном триггерном влиянии новой коронавирусной инфекции на возможное развитие ОНМК по ишемическому типу. Имеющиеся данные литературы предоставляют скудную информацию о лабораторных показателях и гематологическом статусе пациента. Также нет достаточного количества исследований по сопоставле-

нию изменения числа пациентов детского возраста с ОНМК по ишемическому типу в сравнении с периодом до пандемии.

В представленном клиническом случае имеет место развитие тромбоза правой СМА на фоне течения новой коронавирусной инфекции у пациента 11 лет. Установленное незначительное нарушение системы гемостаза (дисбаланс протеинов С и S) обычно не имеет клинической значимости и не считается преморбидным фоном для тромбозов [17].

Проявления васкулита в виде гиперемизированных пятен, в дальнейшем трансформировавшихся в стаз сосудов и микротромбоз, позволили заподозрить течение новой коронавирусной инфекции. Высокая лихорадка, сухие губы с корочками, описанные жалобы родителей на нежелание ребенка пить и есть свидетельствуют о синдроме интоксикации, дефиците жидкости, снижении объема циркулирующей крови и ее сгущении.

Наслоение имеющихся прокоагуляционных и проагрегантных состояний в структуре течения новой коронавирусной инфекции, васкулита, системного воспалительного ответа на эксикоз само по себе создает возможность для развития тромбоцитарных осложнений. Наличие особенностей системы гемостаза, не проявляющихся в обычной жизни, может стать «последней каплей» в возникновении тромбозов.

На наш взгляд, рутинное углубленное обследование у пациентов детского возраста с новой коронавирусной инфекцией нецелесообразно. Однако при нетипичном течении, а именно при возникновении геморрагической сыпи, дальнейшее обследование является необходимым для предотвращения возможности тромбозов крупных и средних сосудов, в том числе головного мозга, с последующим развитием ОНМК по ишемическому типу.

Представленное клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции свидетельствует о возможности развития ишемического инсульта у соматически здоровых детей.

За небольшой период исследования воздействия SARS-CoV-2 на организм человека были получены ответы на многие вопросы, в том числе на ряд вопросов о патогенезе возникновения тромбоцитарных осложнений. Представленный клинический случай демонстрирует неразрывную связь проагрегантного и прокоагуляционного действия вируса SARS-CoV-2, развития системного воспалительного ответа, эксикоза и минимальных гематологических особенностей организма (дисбаланс протеинов С и S) для реализации тромбозов у пациентов детского возраста без сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abootalebi S., Aertker B., Sobhan Andalibi M. et al. Call to action: SARS-CoV-2 and Cerebrovascular Disorders (CASCADE). *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(9):104938. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104938
2. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci* 2020;77:8–12. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.05.017
3. Appavu B., Deng D., Dowling M.M. et al. Arteritis and large vessel occlusive strokes in children after COVID-19 infection. *Pediatrics* 2021;147(3):e2020023440. DOI: 10.1542/peds.2020-023440
4. Asadi-Pooya A.A., Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci* 2020;413:116832. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116832
5. Asadi-Pooya A.A. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure* 2020;79:49–52. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.05.005
6. Belopasov V.V., Yashu Y., Samoilova E.M., Baklaushv V.P. Damage to the nervous system in COVID-19. *Clinical Practice* 2020;2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-nervnoy-sistemy-pri-ovid-19>.
7. Bernard T.J., Manco-Johnson M.J., Lo W. et al. Towards a consensus-based classification of childhood arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012;43(2):371–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.624585
8. Beslow L.A., Linds A.B., Fox C.K. et al. International Pediatric Stroke Study Group. Pediatric Ischemic Stroke: An Infrequent Complication of SARS-CoV-2. *Ann Neurol* 2021;89(4):657–65. DOI: 10.1002/ana.25991
9. Bhaskar S., Sinha A., Banach M. et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol* 2020;11:1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648
10. Bohmer M., Niederstadt T., Heindel W. et al. Impact of childhood arterial ischemic stroke standardized classification and diagnostic evaluation classification on further course of arteriopathy and recurrence of childhood stroke. *Stroke* 2019;50(1):83–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023060
11. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020;6(31):eabc5801. DOI: 10.1126/sciadv.abc5801
12. Burks J.S., DeVald B.L., Jankovsky L.D., Gerdes J.C. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science* 1980;209(4459):933–4. DOI: 10.1126/science.7403860
13. Chen W., Lan Y., Yuan X. et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):469–73. DOI: 10.1080/22221751.2020.1732837
14. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M. et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020;183(4):729–37. DOI: 10.1111/bjd.19327
15. Cullen W., Gulati G., Kelly B.D. Mental health in the COVID-19 pandemic. *QJM* 2020;113(5):311, 312. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa110
16. Defner F., Scharr M., Klingenstein S. et al. Histological evidence for the enteric nervous system and the choroid plexus as alternative routes of neuroinvasion by SARS-CoV-2. *Front Neuroanat* 2020;14:596439. DOI: 10.3389/fnana.2020.596439
17. De Véber G., Monagle P., Chan A. et al. Prothrombotic disorders in infants and children with cerebral thromboembolism. *Arch Neurol* 1998;55(12):1539–43. DOI: 10.1001/archneur.55.12.1539
18. Dieselhorst V. Myalgien als Symptom der COVID-19-Erkrankung [Myalgia as symptom of COVID-19 illness]. *Anaesthesist* 2020;69(9):683. DOI: 10.1007/s00101-020-00826-2
19. Ding Y., Li He, Zhang Q. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004;203,2:622–30. DOI: 10.1002/path.1560
20. Duarte-Salles T. Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study. *medRxiv* 2020.10.29.20222083. DOI: 10.1101/2020.10.29.20222083
21. Eberhardt K.A., Meyer-Schwickerath C., Heger E. et al. RNAemia corresponds to disease severity and antibody response in hospitalized COVID-19 Patients. *Viruses* 2020;12(9):1045. DOI: 10.3390/v12091045
22. Ellul M., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurology* 2020;19(9):767–83. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
23. Escher R., Breakey N., Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res* 2020;192:174, 175. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.032
24. Escher R., Breakey N., Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020;190:62. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
25. Espindola O.M., Brandão C.O., Gomes Y.C.P. et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2021;102:155–62. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.044
26. Fenrich M., Mrdenovic S., Balog M. et al. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury. *Front Cell Neurosci* 2020;14:229. DOI: 10.3389/fncel.2020.00229
27. Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L. et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e575–e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
28. Götzinger F., Santiago-García B., Noguera-Julian A. et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653–61. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
29. Hedrich C.M., Schnabel A., Hospach T. Kawasaki disease. *Front Pediatr* 2018;6:198. DOI: 10.3389/fped.2018.00198
30. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268–70. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
31. Hogan C.A., Stevens B.A., Sahoo M.K. et al. High frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and association with severe disease. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1054. DOI: 10.1093/cid/ciaa1054
32. Hojyo S., Uchida M., Tanaka K. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality 2021. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3
33. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
34. Johns Hopkins University Medicine. Coronavirus Resource Centre. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
35. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251–61. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1

36. Li H., Liu L., Zhang D., Xu J. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395(10235):1517–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X
37. Li Z. The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets. *Peer J* 2016;4:e2443. DOI: 10.7717/peerj.2443
38. Liu J.W., de Luca R.D., Mello Neto H.O., Barcellos I. Post-COVID-19 Syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr* 2020;78(11):753, 754. DOI: 10.1590/0004-282X20200187
39. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020;136(11):1317–29. DOI: 10.1182/blood.2020007214
40. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683–90. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
41. Marzano A.V., Cassano N., Genovese G. et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol* 2020;183(3):431–42. DOI: 10.1111/bjd.19264
42. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
43. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
44. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med* 2020;382(20):e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
45. Pellegrini L., Albecka A., Mallery D.L. et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell* 2020;27:951–961.e955. DOI: 10.1016/j.stem.2020.10.001
46. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020;7(7):611–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
47. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric syndromes and COVID-19 – Authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2020;7(8):664, 665. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30304-7
48. Santonja C., Heras F., Núñez L., Requena L. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. *Br J Dermatol* 2020;183:778–80. DOI: 10.1111/bjd.19338
49. Soy M., Atagündüz P., Atagündüz I. et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int* 2021;41:7–18. DOI: 10.1007/s00296-020-04636-y
50. Stefano G.B. Historical insight into infections and disorders associated with neurological and psychiatric sequelae similar to long COVID. *Med Sci Monit* 2021;27:e931447. DOI: 10.12659/MSM.931447
51. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249. DOI: 10.1136/bmj.m3249
52. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;382(26):2574–76. DOI: 10.1056/NEJMc2009191
53. Varatharaj A., Pollak T.A., Nicholson T.R. et al. Characterising neuropsychiatric disorders in patients with COVID-19 – Authors' reply. *Lancet Psychiatry* 2020;7(11):934, 935. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30420-X
54. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7(10):875–82. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
55. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417, 1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
56. Veyer D., Kernéis S., Poulet G. et al. Highly sensitive quantification of plasma SARS-CoV-2 RNA sheds light on its potential clinical value. *Clin Infect Dis* 2020;1196. DOI: 10.1093/cid/ciaa1196
57. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>.
58. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
59. Zhang S., Liu Y., Wang X. et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):120. DOI: 10.1186/s13045-020-00954-7

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

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

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. The parents of the patient signed an informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 14.04.2021. **Принята к публикации:** 05.06.2022.
Article submitted: 14.04.2021. **Accepted for publication:** 05.06.2022.

Синдром Якобсена: обзор литературы и клиническое наблюдение

А.В. Сыркина¹, Н.В. Чебаненко², В.П. Зыков², Н.С. Михайлова³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантации и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России; Россия, 123182 Москва, ул. Щукинская, 1;

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

³ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 94 филиал № 3»; Россия, 123308 Москва, ул. Демьяна Бедного, 18, корп. 1, стр. 1

Контакты: Алла Владиславовна Сыркина AllaSyrk@gmail.com

В статье представлен обзор литературы, посвященной редкому хромосомному делеционному синдрому – терминальной делеции длинного плеча хромосомы 11, или синдрому Якобсена, проявляющемуся аномалиями развития скелета, врожденными пороками сердца, задержкой развития, аутизмом. Болезнь представляет клинический интерес в связи со специфическим фенотипом и жизнеугрожающими, но потенциально курабельными состояниями: кровотечениями и иммунодефицитом. Проведен анализ информационно значимых генов участка делеции хромосомы 11. Представлено клиническое наблюдение девочки с синдромом Якобсена с катамнезом до 6 лет. В наблюдаемом случае описаны ранее не упоминавшиеся в литературе симптомы: атаксия и ретропульсии. Также рассматриваются дифференциальная диагностика и критерии синдрома гипомиелинизации. Даны рекомендации по ведению жизнеугрожающих состояний при этом заболевании в соответствии с американскими протоколами.

Ключевые слова: синдром Якобсена, делеция длинного плеча хромосомы 11, делеция 11q23, гипомиелинизация, гемипарез, синдром Пэрис–Труссо, аутизм, задержка психомоторного развития, иммунодефицит

Для цитирования: Сыркина А.В., Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Михайлова Н.С. Синдром Якобсена: обзор литературы и клиническое наблюдение. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):55–60. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-55-60

Jacobsen syndrome. Literature review and a case report

A.V. Syrkina¹, N.V. Chebanenko², V.P. Zykov², N.S. Mikhailova³

¹V.I. Shumakov National Medical Research Center for Transplantation and Artificial Organs, Ministry of Health of Russia; 1 Shchukinskaya St., Moscow 123182, Russia;

²Department of Pediatric Neurology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³Children's City Polyclinic No. 94 branch No. 3; build. 1, 18/1 Demyana Bednogo St., Moscow 123308, Russia

Contacts: Alla Vladislavovna Syrkina AllaSyrk@gmail.com

The article presents a literature review of chromosomal deletion syndrome – terminal deletion of the long arm of chromosome 11, Jacobsen syndrome, manifested by skeletal abnormalities, congenital heart defects, developmental delay, autism. The disease is of clinical interest in connection with a specific phenotype and life-threatening, but potentially curable conditions: bleeding and immunodeficiency. The analysis of informationally significant genes of the chromosome 11 deletion site is presented. A case report of a girl with Jacobsen syndrome with a follow-up history of up to 6 years is presented. In the observed case, previously unremarked symptoms were described: ataxia and retropulsion. The differential diagnosis and criteria for hypomyelination syndrome are also analyzed. Recommendations are given for the management of life-threatening conditions in patients in accordance with American protocols.

Keywords: Jacobsen syndrome, deletion of the long arm of chromosome 11, deletion 11q23, hypomyelination, hemiparesis, Paris–Trousseau syndrome, autism, developmental delay, immunodeficiency

For citation: Syrkina A.V., Chebanenko N.V., Zykov V.P., Mikhailova N.S. Jacobsen syndrome. Literature review and a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-55-60

Синдром Якобсена (СЯ) (OMIM: 147791) — хромосомный делеционный синдром, обусловленный концевой делецией длинного плеча хромосомы 11. Клинические проявления включают скелетные аномалии, тромбоцитопению, иммунодефицит, врожденные пороки сердца, умственную отсталость, аутизм [8, 19].

Заболевание относится к редким генетическим расстройствам. Зарегистрировано более 200 случаев в мире, распространенность — 1:100 000 с 2-кратным преобладанием женщин [19].

Синдром впервые описан в 1973 г. датским генетиком Petrea Jacobsen, наблюдавшим семью, в 3 поколениях которой были выявлены пациенты с транслокацией 11q23, унаследованной от отца, имеющие пороки развития и умственную отсталость. У одного из членов семьи выявлена трисомия хромосомы 11, что коррелировало с меньшей выраженностью симптомов [13]. Позднее описана концевая делеция 11q23, q24, q25 *de novo* [23].

Проксимальные делеции до 11q23.3 связаны с развитием голопрозэнцефалии, циклопии и аринэнцефалии и несовместимы с жизнью [23]. Точка разрыва ДНК в локусе 11q23.3 совпадает с зоной повышенной ломкости (fragile) хромосомы, чувствительной к фолату — FRA11B, поэтому СЯ относят также к фолатзависимым синдромам ломких (фрагильных) хромосом, которые включают также синдром Мартина—Белл [14, 17, 23].

Среди информационно значимых «потерянных» участков длинного плеча хромосомы 11 выделяют гены *BSX*, *NRGN*, *ETS-1*, *FLI-1*, *RICS* (*ARHGAP32*). Пациенты с более мелкими делециями имеют частичный фенотип СЯ [8].

Ген *ETS-1*, расположенный в области 11q24.3, является фактором транскрипции, ассоциирован с дефектами межжелудочковой перегородки и миокарда левого желудочка [25]. Кроме того, ген *ETS-1* экспрессируется в клетках иммунной системы и влияет на процессы дифференцировки Т- и В-клеток. Делеция этого гена ассоциирована с Т-иммунодефицитом, повышением количества IgG, IgE, включая аутоантитела [25].

Ген *FLI-1* локализован в 11q24.3, отвечает за дифференцировку мегакариоцитов в костном мозге. Пациенты, моноаллельные по *FLI-1*, в 88,5 % случаев рождаются с тромбоцитопенией и тромбоцитопатией, реализуя синдром Paris—Trousseau (Пэрис—Труссо) (OMIM: 188025). С течением времени количество тромбоцитов приходит в норму, тогда как дисфункция сохраняется, что может сопровождаться жизнеугрожающими кровотечениями [8].

Ген *BSX* (11q24.1) экспрессируется в нейронах гипоталамуса, эпифиза. Делеция этого гена ассоциирована с глобальным когнитивным нарушением, особенно с нарушением слухового внимания [5], изменениями пищевого поведения, низкими антропо-

метрическими показателями, нарушением контроля локомоции [24].

NRGN (нейрогинин) картирован в локусе 11q24.2. Этот ген кодирует субстрат постсинаптической протеинкиназы, который связывает кальмодулин в отсутствие кальция. Предполагается, что *NRGN* является прямой мишенью для гормонов щитовидной железы в мозге человека. Его потеря связана с психическими нарушениями при гипотиреозе и при СЯ [18].

Ген *RICS* (*ARHGAP32*) картирован в локусе 11q24.3 и отвечает за рост дендритов и аксонов, синаптогенез [1, 22]. Делеция *RICS* проявляется клиникой расстройств аутистического спектра [1, 8, 21]. *RICS*-дефицитные нейроны демонстрируют снижение поверхностной экспрессии рецептора γ -аминомасляной кислоты типа A ($GABA_A R$) и ослабленную $GABA_A R$ -опосредованную синаптическую передачу. T. Nakamura и соавт. в эксперименте на животной модели *RICS*—/— показали улучшение социальных навыков и поведения на фоне введения клоназепама [21].

Количество «потерянного» генетического материала коррелирует со степенью тяжести проявлений СЯ. Так, потеря небольшого дистального участка может проявляться только лицевым дисморфизмом, тогда как потеря более протяженного участка сопровождается пороками развития внутренних органов, выраженным интеллектуальным дефицитом [8, 23].

Рождение 60 % детей с СЯ происходит в срок, естественным путем, со средними показателями длины и массы тела. После рождения дети часто нуждаются в длительном пребывании в стационаре в связи с пороками сердца, кровотечениями, трудностями при кормлении. До 20 % детей с СЯ погибают до 2 лет от врожденных пороков сердца и кровотечений [19].

Лицевой дисморфизм и аномалии скелета выражены у всех пациентов с рождения; описаны следующие нарушения: тригоноцефалия, гипертелоризм, косоглазие, птоз, широкая переносица, маленький вздернутый нос, тонкая верхняя губа, аномалии зубного ряда, низко посаженные ушные раковины, короткая широкая шея, синдактилия, клинодактилия, врожденная косолапость [11, 15, 19].

Большинство пациентов (89 %) в исследовании M. Naghi и соавт. имели низкие антропометрические показатели, но только у 50 % выявлялся дефицит инсулиноподобного фактора роста [12].

Самая большая группа из 110 пациентов с СЯ описана P.D. Grossfeld и соавт. в 2004 г. Почти у всех пациентов с СЯ (94 %) были выражены проявления синдрома Paris—Trousseau, при котором тромбоцитопения у новорожденных может достигать критических значений. У 56 % пациентов были выявлены пороки сердца различной степени тяжести, включая гипоплазию левых отделов сердца, требующие раннего хирургического вмешательства вплоть до трансплантации сердца.

Описаны аномалии развития желудочно-кишечного тракта, однако трудности кормления обусловлены также и ороалиментарной диспраксией. В половине случаев были диагностированы пороки развития почек (удвоение, гипоплазия) и мочеполовой сферы (крипторхизм, аномалии строения влагалища). Большинство пациентов демонстрировали различные нарушения крупной и мелкой моторики, мышечную гипотонию. Некоторые пациенты нуждались в слуховых аппаратах. Когнитивное развитие варьировало от нормального коэффициента интеллекта (IQ) у 15 % пациентов до умеренной умственной отсталости у 38 %. Судорожные приступы носили симптоматический характер и встречались менее чем в 1 % случаев [11].

При СЯ описаны изменения в анализах крови: гипогаммаглобулинемия, снижение количества Т-клеток, комбинированный Т- и В-клеточный иммунодефицит, лимфопения [2, 3, 7].

Нейровизуализация при СЯ в 65 % случаев выявляет синдром диффузной гипомиелинизации, также возможны спонтанные внутричерепные кровоизлияния [9].

Представляем описание наблюдаемого нами клинического случая.

Клинический случай

Впервые семья обратилась в клинику, когда ребенку было 9 мес, для прохождения курса восстановительного лечения. Основной жалобой была задержка развития: девочка не могла сидеть, ползать, отсутствовала лепетная речь.

Из анамнеза жизни известно, что девочка рождена матерью, страдающей рассеянным склерозом. Ребенок от 4-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I и III триместрах, гестозом, от 2-х родов путем кесарева сечения на 33-й неделе гестации (выявлены абсолютно короткая пуповина, истончение плаценты). Масса тела при рождении — 1569 г, длина тела — 42 см, окружность головы — 31 см, окружность груди — 28 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности, явлениями умеренной асфиксии девочка была переведена в отделение интенсивной терапии, где находилась на искусственной вентиляции легких в течение 3 сут. С 11-х суток жизни вновь прогрессировали дыхательные расстройства, выявлены внутриутробная инфекция неуточненной этиологии, пневмония, некротизирующий энтероколит II стадии, внутрижелудочковое кровоизлияние I степени. Искусственная вентиляция легких проводилась в течение 1 сут. С учетом особенностей фенотипа пациентки было проведено генетическое обследование, выявившее делецию длинного плеча хромосомы 11 (синдром Якобсена). В дальнейшем девочка развивалась с задержкой: уверенно держала голову в положении на животе с опорой на предплечья с 6–7 мес, начала переворачиваться на живот в 8 мес.

При осмотре в возрасте 9 мес (скорректированный возраст — 6,5–7,0 мес) физическое развитие ребенка было низким, масса тела — 6700 г, окружность головы — 43 см, большой родничок 1 × 1 см. Выражены множественные стигмы дизэмбриогенеза: тригоноцефалия, гипертелоризм, блефарофимоз, эпикант, короткие глазные щели, широкая переносица, короткий нос, вздернутый кончик носа, узкая верхняя губа, аномалии зубного ряда, диспластичные и низко посаженные ушные раковины с деформированным завитком, широкое основание шеи, диспропорциональность, укорочение конечностей, пальцев, поперечная ладонная складка слева, клинодактилия V пальцев рук, широкое пупочное кольцо, воронкообразная деформация грудной клетки.

При оценке неврологического статуса отмечались следующие содружественное косоглазие, легкий правосторонний гемипарез, задержка психомоторного развития: девочка переворачивалась на живот самостоятельно, брала предложенную игрушку, улыбалась, гулила, эмоционально реагировала на мать. Отмечались стереотипии в руках.

Лабораторные исследования. В анализах крови выявлена транзиторная тромбоцитопения 178–118 тыс. Ед/мкл с последующим спонтанным восстановлением до 265 тыс. Ед/мкл, лейкоцитурия до 37 в поле зрения, расширение чашечно-лоханочной системы правой почки по результатам ультразвукового исследования.

Методы нейровизуализации. Компьютерная томография головного мозга выявила симметричное снижение плотности белого вещества обеих гемисфер, уменьшение размеров передней черепной ямки, расширение межполушарной щели до 9 мм в передних отделах, асимметричное расширение латеральных щелей (рис. 1). Магнитно-резонансная томография головного мозга в 9 мес демонстрировала симметричное повышение МР-сигнала от центральных и периферических отделов белого вещества головного мозга в режимах T2 и FLAIR. Структура подкорковых отделов, стволовых структур и мозжечка не изменена (рис. 2).

Динамика развития. В дальнейшем сохранялась задержка двигательного развития, хотя и отмечалась положительная динамика: девочка самостоятельно садится после 1,5 года, встала у опоры в 2 года, начала ходить с опорой с возраста 3 года 2 мес; начала ходить самостоятельно с 4 лет. При вертикализации стала явной статическая и динамическая атаксия с ретропульсиями, не приводившими к падениям. Динамика психоречевого развития не наблюдалась: сохранялись отдельные звуки, звукоподражание, изредка появлялись слоги.

В возрасте 1 года в связи с нарушением глотания заподозрена ларингомалация, однако обследование не проводилось. В это же время было рекомендовано обследование у сурдолога в связи с вероятной нейросенсорной тугоухостью, обследование также не было проведено. Физическое развитие оставалось ниже среднего: рост 3–10 перцентиль, масса тела 10–25 перцентиль.

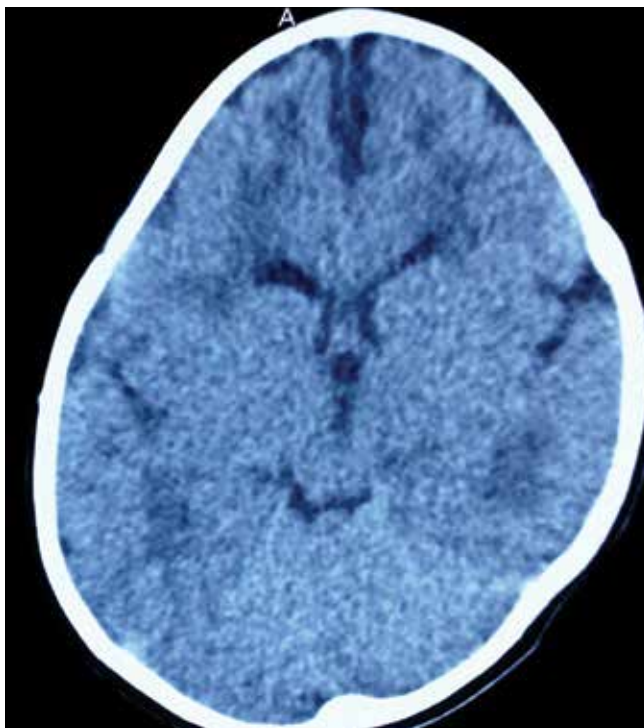


Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга, аксиальный срез. Тригоноцефалия. Симметричное снижение плотности белого вещества головного мозга

Fig. 1. Computed tomography scan, axial section. Trigenocephaly. Symmetric hypointense of brain white matter

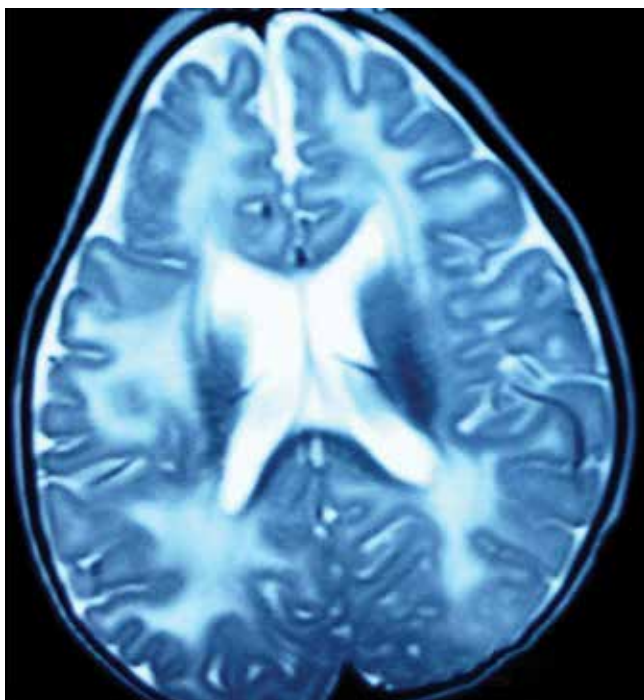


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография, T2-режим, аксиальный срез. Симметричный гиперинтенсивный сигнал белого вещества головного мозга

Fig. 2. T2-weighted magnetic resonance image, axial section. Symmetric hyperintense of brain white matter

Регулярно проводились курсы восстановительного лечения, нейропротективной терапии (получала актовегин, кортексин, пантогам) — без значимого клинического эффекта. Также получала курсы аппаратной и окклюзионной терапии у офтальмолога в связи с поражением постгенукулярных зрительных путей, гиперметропией высокой степени с астигматизмом, монолатеральным, расходящимся частично паретическим косоглазием.

Психолого-педагогическая коррекция не проводилась. Пароксизмальных состояний не отмечалось. Наблюдалась гематологом в связи с периодической лейкопенией, получила 2 курса человеческого иммуноглобулина внутривенно. Наблюдалась нефрологом в связи с врожденным пороком развития почки: удвоением чашечно-лоханочной системы правой почки, хроническим пиелонефритом; перенесла тубулоинтерстициальный нефрит в возрасте 4 лет. Наблюдается кардиологом с малыми аномалиями развития сердца. В 2 года 11 мес возникло носовое кровотечение, потребовавшее госпитализации, не сопровождающееся тромбоцитопенией.

Нейровизуализация в динамике в возрасте 1 год 10 мес выявила новые очаги повышения МР-сигнала в области моста и продолговатого мозга, однако при последнем исследовании в возрасте 4 лет данные очаги не визуализировались. Оба МР-исследования демонстрируют стабильное повышение МР-сигнала в обеих гемисферах, без динамики.

Консультирована генетиком повторно в возрасте 3 года 5 мес. При исследовании кариотипа выявлена хромосомная аномалия: делеция длинного плеча хромосомы 11: 46 XX (11q-); у родителей данная делеция отсутствует. Установлен диагноз СЯ. Рекомендованы наблюдение невролога, нефролога, ортопеда, генетика, психолого-педагогическая коррекция.

На момент написания статьи возраст пациентки составляет 6 лет. В клинической картине на передний план выступают нарушения поведения: отсутствие целенаправленных действий, разделения своих и чужих, ролевой игры, речи, имеют место расторможенность, двигательные стереотипии, вокализации. В неврологическом статусе сохраняется сходящееся косоглазие с двух сторон; гемипарез регрессировал; самостоятельная ходьба в пределах комнаты, отмечаются динамическая атаксия и ретропульсии при ходьбе. Произвольный контроль над функцией тазовых органов не сформирован. Ест пюрированную пищу, поперхивается при проглатывании крупных кусков, что является отражением диспраксии.

Представленный клинический случай в целом соответствует полному СЯ, вызванному *de novo* делецией 11q23, однако имеет особенности по сравнению с данными литературы. Описания ретропульсии и мозжечковой атаксии не встречаются в литературе, посвященной СЯ. По данным нейровизуализации у нашей пациентки однократно выявлялись очаги повышения МР-сигнала в T2-режиме в области моста и продолговатого мозга.

Возможно, эти изменения миелинизации нашли свое отражение в клинической картине. С другой стороны, корковая астазия-абазия может имитировать мозжечковую атаксию, а симптом Хеннера напоминает ретропульсии, что также необходимо дифференцировать.

Ведущий нейрорадиологический синдром — гипомиелинизация, выявленный при магнитно-резонансной томографии у нашей пациентки, требует проведения дифференциального диагноза, прежде всего, с группой лейкодистрофий. В нашем случае отсутствовали такие симптомы, как регресс развития, судорожные приступы и дискинезии, а также отмечался высокий индекс стигм дизэмбриогенеза, что не соответствовало клинической картине демиелинизации. А.Г. Осборн рекомендует идентифицировать гипомиелинизацию только при получении идентичного МР-изображения белого вещества в 2 динамических исследованиях, а также сопоставлять степень миелинизации с возрастом ребенка. В нашем случае повторные МР-исследования в возрасте 9 мес, 1 года 10 мес и 4 года демонстрировали сходную картину повышения МР-сигнала от белого вещества в T2-режиме и не соответствовали возрасту ребенка. Дифференциальный ряд гипомиелинизации также включает недоношенность, экзогенные токсические воздействия в периоде новорожденности и первичные синдромы гипомиелинизации, такие как болезнь Пелицеуса—Мерцбахера. Учитывая раннее выявление СЯ, в структуре которого описаны явления глобальной диффузной гипомиели-

низации, проведения дифференциального диагноза с этой группой заболеваний не потребовалось.

Актуальность своевременного генетического обследования объясняется существованием жизнеугрожающих, но курабельных состояний у пациентов с СЯ. Разработаны зарубежные клинические рекомендации по ведению пациентов с СЯ [10]. При необходимости оперативного вмешательства пациенты с СЯ нуждаются в предварительной трансфузии тромбоцитарной массы даже при нормальном количестве тромбоцитов в периферической крови [8]. Протокол действий при кровотечении у пациентов с СЯ также предусматривает применение аминокaproновой кислоты в виде орошения слизистой оболочки или приема внутрь у пациентов с носовым кровотечением или кровотечением при стоматологических процедурах [20]. В соответствии с американскими рекомендациями рутинная вакцинация показана при отсутствии дефицита Т-клеток; препарат моноклональных антител сингис рекомендован детям до 2 лет для профилактики инфекции, вызванной респираторным синцитиальным вирусом, раннее начало антибактериальной терапии и профилактическое назначение антибиотиков показаны детям с установленным снижением числа Т-клеток или гипогаммаглобулинемией, рекомендовано введение внутривенного или подкожного иммуноглобулина [6].

Пrenатальная неинвазивная диагностика возможна с помощью ультразвукового скрининга [4], молекулярного анализа циркулирующей бесклеточной эмбриональной ДНК из материнской плазмы [16].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akshoomoff N., Mattson S.N., Grossfeld P.D. Evidence for autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome: identification of a candidate gene in distal 11q. *Genet Med* 2015;17(2):143–8. DOI: 10.1038/gim.2014.86
2. Banzon T., Demirdag Y. Spectrum of immunodeficiencies in Jacobsen syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121(5):S94. DOI: 10.1016/j.anai.2018.09.307
3. Blazina Š., Ihan A., Lovrečić L., Hovnik T. 11q terminal deletion and combined immunodeficiency (Jacobsen syndrome): Case report and literature review on immunodeficiency in Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;170(12):3237–40. DOI: 10.1002/ajmg.a.37859
4. Chen S., Wang R., Zhang X. et al. Ultrasonographic findings and prenatal diagnosis of Jacobsen syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(1). DOI: 10.1097/MD.00000000000018695
5. Coldren C.D., Lai Z., Shragg P. et al. Chromosomal microarray mapping suggests a role for BSX and Neurogranin in neurocognitive and behavioral defects in the 11q terminal deletion disorder (Jacobsen syndrome). *Neurogenetics* 2009;10(2):89–95. DOI: 10.1007/s10048-008-0157-x
6. Dalm V.A., Grossfeld P., Paris K. Immunology protocol for patients with Jacobsen syndrome. Available at: <https://www.11qusa.org/life-saving-protocols>.
7. Dalm V.A., Driessen G.J.A., Barendregt B.H. et al. The 11q terminal deletion disorder Jacobsen syndrome is a syndromic primary immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2015;35(8):761–8. DOI: 10.1007/s10875-015-0211-z
8. Favier R., Akshoomoff N., Mattson S., Grossfeld P. Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169(3):239–50. DOI: 10.1002/ajmg.c.31448
9. Grossfeld P. Brain hemorrhages in Jacobsen syndrome: A retrospective review of six cases and clinical recommendations. *Am J Med Genet A* 2017;173(3):667–70. DOI: 10.1002/ajmg.a.38032
10. Grossfeld P. Clinical recommendations for 11q terminal deletion. Available at: <https://chromosome11.org/en/research/publications/>.
11. Grossfeld P., Mattina T., Lai Z. et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. *Am J Med Genet A* 2004;129A(1):51–61. DOI: 10.1002/ajmg.a.30090
12. Haghi M., Dewan A., Jones K.L. et al. Endocrine abnormalities in patients with Jacobsen (11q-) syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;129A(1):62, 63. DOI: 10.1002/ajmg.a.30248
13. Jacobsen P., Hauge M., Henningsen K. et al. An (11;21) translocation in four generations with chromosome 11 abnormalities in the offspring. A clinical, cytogenetical, and gene marker study. *Hum Hered* 1973;23(6):568–85. DOI: 10.1159/000152624
14. Jones C., Slijepcevic P., Marsh S. et al. Physical linkage of the fragile site FRA11B and a Jacobsen syndrome chromosome deletion breakpoint in 11q23.3. *Hum Mol Genet* 1994;3(12):2123–30. DOI: 10.1093/hmg/3.12.2123

15. Kruglov I.Y., Rumyantsev N.Y., Omarov G.G., Rumiantceva N.N. Treatment of congenital clubfoot in a patient with Jacobsen syndrome using Ponseti method: A case report. *Pediatr Traumatol Orthop Reconstr Surg* 2018;6(4):98–102. DOI: 10.17816/PTORS6498-102
16. Liao G.J.W., Gronowski A.M., Zhao Z. Non-invasive prenatal testing using cell-free fetal DNA in maternal circulation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2014;428:44–50.
17. Lukusa T., Fryns J.P. Human chromosome fragility. *Biochim Biophys Acta* 2008;1779(1):3–16. DOI: 10.1016/j.bbagr.2007.10.005
18. Martinez de Arrieta C., Morte B., Coloma A., Bernal J. The human RC3 gene homolog, NRG1 contains a thyroid hormone-responsive element located in the first intron. *Endocrinology* 1999;140(1):335–43. DOI: 10.1210/endo.140.1.6461
19. Mattina T., Perrotta C.S., Grossfeld P. Jacobsen syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:9. DOI: 10.1186/1750-1172-4-9
20. Moore J.W., Davis C.K., El-Said H.G. et al. Protocol for patient with Jacobsen syndrome. Available at: <https://www.11qusa.org/life-saving-protocols>.
21. Nakamura T., Arima-Yoshida F., Sakaue F. et al. PX-RICS-deficient mice mimic autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome through impaired GABA A receptor trafficking. *Nat Commun* 2016;7(1):10861. DOI: 10.1038/ncomms10861
22. Nasu-Nishimura Y., Hayashi T., Ohishi T. et al. Role of the Rho GTPase-activating protein RICS in neurite outgrowth. *Genes Cells Devoted Mol Cell Mech* 2006;11(6):607–14. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2006.00966.x
23. Penny L.A., Dell'Aquila M., Jones M.C. et al. Clinical and molecular characterization of patients with distal 11q deletions. *Am J Hum Genet* 1995;56:676–83.
24. Sakkou M., Wiedmer P., Anlag K. et al. A role for brain-specific homeobox factor *bsx* in the control of hyperphagia and locomotory behavior. *Cell Metab* 2007;5(6):450–63. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.05.007
25. Ye M., Coldren C., Liang X. et al. Deletion of *ETS-1*, a gene in the Jacobsen syndrome critical region, causes ventricular septal defects and abnormal ventricular morphology in mice. *Hum Mol Genet* 2010;19(4):648–56. DOI: 10.1093/hmg/ddp532

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Сыркина / A.V. Syrkina: <https://orcid.org/0000-0001-9487-4099>
 Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>
 В.П. Зыков / V.P. Zykov: <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>

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

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

Перинатальный инсульт (клиническое наблюдение)

К.В. Макеева¹, А.А. Макарова^{1, 2}, А.А. Усынина²

¹ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»; Россия, 163045 Архангельск, проспект Ломоносова, 292;

²Кафедра неонатологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 163069 Архангельск, проспект Троицкий, 51

Контакты: Анна Александровна Усынина perinat@mail.ru

Перинатальные инсульты, и в частности внутримозговые кровоизлияния у плода, являются актуальной проблемой современной перинатальной медицины и неонатальной неврологии ввиду сложности диагностики и неопределенности прогноза. Тяжесть исходов внутримозговых кровоизлияний у плода варьирует в зависимости от локализации и объема поражения. Представляем собственное наблюдение пациента с антенатальным внутримозговым кровоизлиянием. Минимальные клинические проявления в неонатальном периоде сопровождаются значимыми изменениями, выявленными при применении методов нейровизуализации и электроэнцефалографии, что делает прогноз при данной патологии более серьезным и определяет необходимость большей настороженности у неонатологов и неврологов в отношении подобных случаев.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, геморрагический инсульт у плода, новорожденный, перинатальный инсульт

Для цитирования: Макеева К.В., Макарова А.А., Усынина А.А. Перинатальный инсульт (клиническое наблюдение). Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):61–4. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-61-64

Perinatal stroke (a case report)

K.V. Makeeva¹, A.A. Makarova^{1, 2}, A.A. Usynina²

¹Arkhangelsk Regional Hospital; 292 Lomonosova Prospekt, Arkhangelsk 163045, Russia;

²Northern State Medical University; 51 Troitskiy Prospekt, Arkhangelsk 163069, Russia

Contacts: Anna Aleksandrovna Usynina perinat@mail.ru

Perinatal stroke and, in particular, intracranial hemorrhage in fetus refer to topical issues of modern perinatology and perinatal neurology because of diagnostic challenges and uncertain prognosis. The severity of outcome in intracranial hemorrhage in fetus depends on its localization and affected area. We report a case of fetal stroke in a newborn. In the patient, initial minimal clinical signs were accompanied by pathological changes detected by visual diagnostic methods and electroencephalography. This makes prognosis more challenging and requires the vigilance of neonatologists and pediatric neurologists.

Keywords: intracranial hemorrhage, fetal stroke, newborn, perinatal stroke

For citation: Makeeva K.V., Makarova A.A., Usynina A.A. Perinatal stroke (a case report). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):61–4. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-61-64

Перинатальные инсульты приводят к неврологическим нарушениям разной степени тяжести у детей. Среди живорожденных детей данная патология встречается с частотой 1:1600–1:3000 [4, 9, 10]. Геморрагический инсульт у плода относится к редким осложнениям беременности. Ввиду трудности антенатальной диагностики внутримозгового кровоизлияния (ВЧК) истинная частота кровоизлияний во внутриутробном периоде остается неясной, и, вероятно, она выше за-

явленной [11]. Геморрагический инсульт плода встречается с частотой от 1 на 65 000 доношенных беременностей [6] до 0,9–1,0 на 1000 случаев беременности любого срока начиная с 20 нед, по данным референсных центров [8, 14]. J. Teixeira и соавт. (2017) [13] выявили 1 случай предполагаемого геморрагического инсульта среди 17 056 новорожденных с гестационным возрастом 34 нед и более. При аутопсии мертворожденных ВЧК выявлено у 6 % плодов [12].

Среди возможных факторов риска данной патологии выделяют инфекции, аллоиммунную тромбоцитопению, нарушения коагуляции, наркотическую зависимость матери, синдром фето-фетальной трансфузии, травму матери [5]. При отсутствии очевидного фактора риска следует исключить генетическую патологию [3]. Прогноз при ВЧК у плода зависит от этиологии ВЧК, срока беременности матери на момент его возникновения, а также локализации и обширности поражения. В серии наблюдений [7] выживаемость к возрасту 1 мес составила 59 %, а к годовалому возрасту у 52 % оставшихся под наблюдением детей не было выявлено неврологических нарушений. Худшие исходы были отмечены при тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияниях. В то же время В. Adiego и соавт. (2017) [1] указывают на легкие и умеренные двигательные нарушения у 71,4 % детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями III и IV степени.

Представляем собственное наблюдение клинического случая.

Клинический случай

Девочка от 4-й беременности, протекавшей на фоне осложненного акушерского анамнеза (медицинский аборт и замершая беременность), рецидивирующего вагинита (санирована), цервицита (в посеве — *Enterococcus faecalis* 10^5 , санирована), анемии легкой степени (терапия препаратами железа). Обследование на сифилис, гепатит В, вирус иммунодефицита человека, стрептококк группы В — отрицательный результат. При детальном выяснении анамнеза мать девочки отметила эпизодическое образование экхимозов после случайной травмы. Менструации обильные. Также отмечались ежедневные носовые кровотечения во время беременности. Во время беременности консультирована гематологом; диагностирована «умеренная тромбоцитопения», не требующая лечения. Ультразвуковое исследование плода на сроке беременности 19 нед гестации — без патологии.

Роды 2-е, срочные, на 41-й неделе, I период родов — 6 ч, II период родов — 11 мин, безводный промежуток — 3 ч 41 мин. Околоплодные воды светлые, 1500 мл. Масса тела при рождении — 3140 г (P27.2), длина тела — 50 см (P56,5), окружность головы — 32 см (P2.6). Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. Состояние при рождении удовлетворительное. Девочка находилась в палате совместного пребывания, получала грудное молоко, отмечались нечастые необильные срыгивания. На 3-и сутки жизни отмечен эпизод клонико-тонических судорог: сжатие в кулак и вращательные движения кистей. Патологии со стороны большого родничка не отмечено. После возникновения приступа девочка была переведена в палату интенсивного наблюдения и затем, в тот же день, в отделение патологии новорожденных. В динамике судороги не повторялись. Двигательная активность соответствовала норме, рефлексы новорожденного хорошо выражены.

С 13-х суток жизни возобновлено грудное кормление по требованию. Признаков внутричерепной гипертензии и патологической глазной симптоматики не было. Прирост окружности головы с рождения за 3 нед составил 3,5 см.

В 1-е сутки жизни в общем анализе лейкоциты $37,87 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,97 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 156,1 г/л, тромбоциты $196 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 10 %, палочкоядерные нейтрофилы 1 %, сегментоядерные нейтрофилы 72 %. При последующем контроле общего анализа крови отмечено снижение уровня гемоглобина до 121,5 г/л к 22-м суткам жизни при отсутствии отклонения других параметров. Коагулограмма, уровень VIII, IX факторов свертывания крови, агрегация тромбоцитов на 8-е сутки жизни — в пределах референсных значений. Биохимический анализ крови с исследованием уровня глюкозы, электролитов — без патологических изменений. Уровень С-реактивного белка — 2,7 мг/л. На 5-е сутки жизни обследована на внутриутробные инфекции методом полимеразной цепной реакции (в крови ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр и токсоплазмы не выявлены) и иммуноферментным анализом (IgM отрицательны в отношении всех исследованных патогенов).

Нейросонография в возрасте 3 сут жизни: в паренхиме лобной, частично теменной области справа визуализируется образование размерами $50 \times 37 \times 31$ мм, повышенной эхогенности, неоднородной структуры (больше данных в пользу гематомы, возможно, связанной с передним рогом правого бокового желудочка), за счет данного образования определяется смещение срединных структур влево на уровне лобно-теменной области. Нейросонография в возрасте 19 сут: ультразвуковые признаки паренхиматозного кровоизлияния лобно-теменной области справа в стадии резорбции, субдуральная гематома справа в стадии резорбции. Смещение срединных структур влево. Компьютерная томография головного мозга в возрасте 3 сут: правосторонняя полушарная листовидная субдуральная гематома. Гематома правой лобной доли с поперечной дислокацией (рис. 1). Магнитно-резонансная томография (с контрастным усилением) в возрасте 4 сут: внутримозговая гематома в правой лобной доле. Субдуральная полушарная гематома справа (рис. 2). Магнитно-резонансная томография артерий головного мозга в возрасте 12 сут: аневризм, артериовенозных мальформаций не выявлено (рис. 3).

Электрэнцефалография на 13-е сутки жизни: зарегистрирован единичный генерализованный пароксизмальный разряд эпилептиформной активности с акцентом в правом полушарии. В динамике через 5 сут в состоянии бодрствования эпилептиформной активности не выявлено.

Осмотрена специалистами: неоднократно неврологом, диагноз на 19-е сутки жизни: «Перинатальный инсульт. Внутричерепное кровоизлияние: паренхиматозное

кровоизлияние в лобно-теменной области справа. Субдуральная гематома. Судорожный синдром в анамнезе»; офтальмологом, диагноз: «Преретинальное кровоизлияние правого глаза»; гематологом, заключение после дообследования на 14-е сутки жизни: «В настоящий момент данных, указывающих на коагулопатию, не выявлено»; нейрохирургом, диагноз после дообследования на 13-е сутки жизни: «Острое внутримозговое кровоизлияние в правую лобную долю с прорывом в субарахноидальное пространство с формированием внутримозговой и субдуральной гематом. Оперативное лечение не показано ввиду отсутствия клинической картины внутричерепной гипертензии». **Терапия:** фенobarбитал в нагрузочной дозе 20 мг/кг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу 5 мг/кг/сут со снижением с 11-х суток жизни до 4 мг/кг/сут; гемостатическая терапия (менадиона натрия бисульфит, этамзилат); местное лечение — введение увлажняющего офтальмологического раствора в правый глаз в течение 10 сут.

Девочка выписана в возрасте 22 сут. Диагноз клинический: «Основной: перинатальный инсульт. Внутриче-

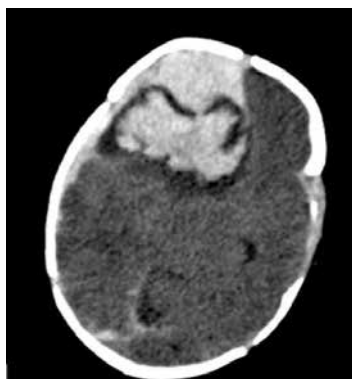


Рис. 1. Компьютерная томограмма головного мозга: правосторонняя полушарная листовидная субдуральная гематома. Гематома правой лобной доли с поперечной дислокацией

Fig. 1. Computed tomography of the brain: a right-sided hemisphere subdural hematoma, a right frontal lobe hematoma with dislocation

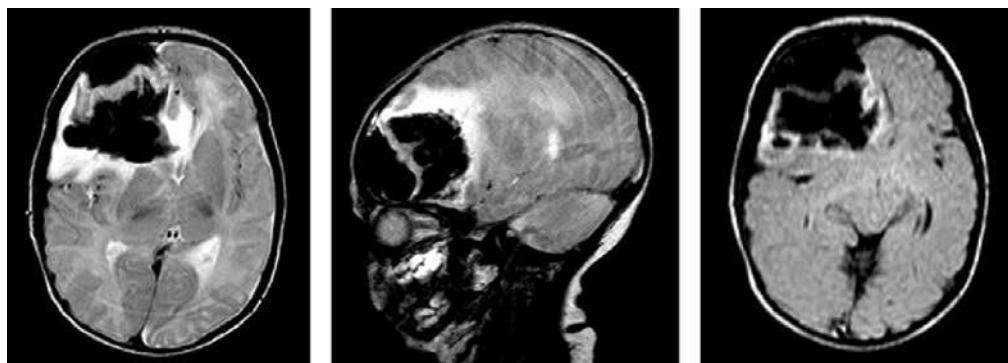


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга (с контрастным усилением): внутримозговая гематома в правой лобной доле. Субдуральная полушарная гематома справа

Fig. 2. Magnetic resonance tomography with contrast: a right frontal lobe hematoma, a right-sided hemisphere subdural hematoma

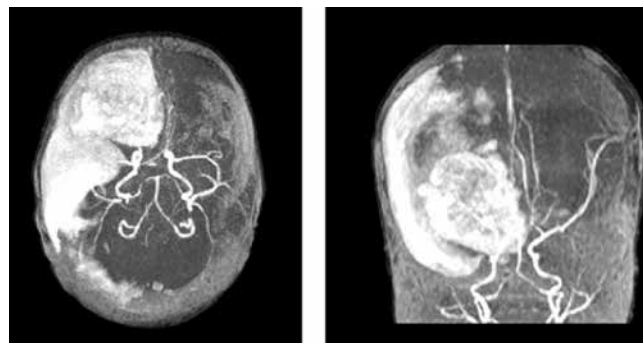


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография артерий головного мозга

Fig. 3. Magnetic resonance tomography of brain arteries

репное кровоизлияние: parenхиматозное кровоизлияние в лобно-теменной области справа. Субдуральная гематома. Сопутствующий: преретинальное кровоизлияние правого глаза».

При дальнейшем наблюдении в возрасте 2 мес: окружность головы — 36,5 см (+4,5 см с рождения), неврологический статус без особенностей; в возрасте 3 мес окружность головы — 38 см (+1,5 см за месяц), умеренная гипотония в плечевом поясе, развитие соответствует возрасту. Нейросонография в возрасте 3 мес выявила сформированную на месте гематомы кисту. Электроэнцефалография амбулаторно в возрасте 1,5 мес: фотопароксизмальная реакция в виде генерализованной эпилептиформной активности; в возрасте 2,5 мес: зарегистрирована генерализованная эпилептиформная активность. С учетом данных электроэнцефалографии дополнительно к фенobarбиталу (3 мг/кг/сут) назначен леветирацетам в дозе 14 мг/кг/сут.

Представленный клинический случай демонстрирует сложность выявления этиологического фактора ВЧК плода (возможные факторы: тромбоцитопения у матери, инфекция плода за несколько недель до родов без признаков активности процесса к моменту рождения, сосудистые мальформации головного мозга) и диссонанс между минимальными клиническими

проявлениями при динамическом наблюдении за ребенком и отрицательной динамикой по данным электроэнцефалографии. Последний фактор может ассо-

циироваться с нарушением последующего развития ребенка [2] и определяет необходимость дальнейшего наблюдения детским неврологом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Adiego B., Martínez-Ten P., Bermejo C. et al. Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32(1):21–30. DOI: 10.1080/14767058.2017.1369521
2. Almubarak S., Wong P.K. Prognosis of EEG findings in infancy. *J Clin Neurophysiol* 2012;29(3):213–8. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182570f58
3. Cavaliere A.F., Turrini I., Pallottini M. et al. Genetic profiling of idiopathic antenatal intracranial haemorrhage: What we know? *Genes (Basel)* 2021;12(4):573. DOI: 10.3390/genes12040573
4. Chabrier S., Husson B., Dinomais M. et al. New insights (and new interrogations) in perinatal arterial ischemic stroke. *Thromb Res* 2011;127:13–22. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.10.003
5. Dicuonzo F., Palma M., Fiume M. et al. Cerebrovascular disorders in the prenatal period. *J Child Neurol* 2008;23(11):1260–6. DOI: 10.1177/0883073808318054
6. Dunbar M., Mineyko A., Hill M. et al. Population based birth prevalence of disease-specific perinatal stroke. *Pediatrics* 2020;146(5):e2020013201. DOI: 10.1542/peds.2020-013201
7. Ghi T., Simonazzi G., Perolo A. et al. Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(2):121–30. DOI: 10.1002/uog.191
8. Kutuk M.S., Yikilmaz A., Ozgun M.T. et al. Prenatal diagnosis and postnatal outcome of fetal intracranial hemorrhage. *Childs Nerv Syst* 2014;30(3):411–8. DOI: 10.1007/s00381-013-2243-0
9. Laugesaar R., Kolk A., Tomberg T. et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke* 2007;38(8):2234–40. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.483743
10. Nelson K.B., Lynch J.K. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004;3(3):150–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00679-9
11. Putbrese B., Kennedy A. Findings and differential diagnosis of fetal intracranial haemorrhage and fetal ischaemic brain injury: what is the role of fetal MRI? *Br J Radiol* 2017;90(1070):20160253. DOI: 10.1259/bjr.20160253
12. Sims M.E., Turkel S.B., Halterman G., Paul R.H. Brain injury and intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(6):721–3. DOI: 10.1016/0002-9378(85)90503-4
13. Teixeira J., Sá C., Antunes H. et al. Perinatal stroke: a six-year experience in a level-III maternity. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2017;6(2):e060220. DOI: 10.7363/060220
14. Vergani P., Strobelt N., Locatelli A. et al. Clinical significance of fetal intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(3Pt 1):536–43. DOI: 10.1053/ob.1996.v175.a73598

ORCID авторов / ORCID of authors

A.A. Усынина / A.A. Usynina: <https://orcid.org/0000-0002-5346-3047>
A.A. Макарова / A.A. Makarova: <http://orcid.org/0000-0003-3414-6772>

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

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

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. The parents of the patient signed an informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 04.01.2022. **Принята к публикации:** 27.05.2022.
Article submitted: 04.01.2022. **Accepted for publication:** 27.05.2022.