

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*К 65-летию Константина Юрьевича
Мухина. Вклад в развитие эпилептологии
в России*

*Пороговый анализ маршрута пациента
при синдроме инфантильных
эпилептических спазмов: от дебюта
спазмов к терапии первой линии*

*Эффективность и безопасность
микродистрофинзаместительной
терапии препаратом деландистроген
моксепаровек у пациентов
с прогрессирующей мышечной
дистрофией Дюшенна в реальной
клинической практике*

*Феномен HPHARS-AA – редкое состояние
сознания, вызванное гипервентиляцией,
«маска» абсансной эпилепсии*

№ 1

2 0 2 6

TOM 21 / VOL. 21

<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

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 21
№ 1
2 0 2 6

Учредитель:

А.С. Петрухин, Л.Н. Мухина

Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»

115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:

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

Тел.: +7 (499) 929-96-19

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

Статьи направлять *ответственному секретарю* О.А. Пылаевой

e-mail: center@epileptologist.ru

Редактор А.В. Лукина

Корректор Н.А. Виленкина

Дизайн Е.В. Степанова

Верстка Е.В. Степанова

Служба подписки и распространения
info@abvpress.ru

Руководитель проекта

Т. Павлова, +7 (499) 929-96-19,

t.pavlova@abvpress.ru

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

технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-90927 от 13.02.2026 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.
2026. Том 21. № 1. 1–100.

Периодичность: 4 выпуска в год.

© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2026

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 88083

Журнал подписан в печать 30.04.2026

Отпечатано в типографии «Мэйл

Технолоджи». 105082, Москва,

Переведеновский пер., 13, стр. 16.

Тираж 2000 экз. Бесплатно

<http://rjdn.abvpress.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Пылаева Ольга Анатольевна, невролог, эпилептолог, Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Морозова Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской неврологии им. проф. А.Ю. Ратнера Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный детский специалист-невролог Приволжского федерального округа (Казань, 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

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

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

VOL. 21
№ 1
2026

FOUNDED IN 2006

Founder:

A.S. Petrukhin, L.N. Mukhina

Publisher PH "ABV-Press"

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,
Moscow 115478

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

e-mail: abv@abvpress.ru

www.abvpress.ru

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

Editor A.V. Lukina

Proofreader N.A. Vilenkina

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

Subscription

& Distribution Service:
info@abvpress.ru

Project Manager

T. Pavlova, +7 (499) 929-96-19,
t.pavlova@abvpress.ru

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

*Media (ПН No. ФС77-90927
dated 13 February 2026).*

**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.
2026. Volume 21. № 1. 1–100.
Periodicity: 4 issues per year.
© Design, layout PH "ABV-Press",
2026

Pressa Rossii catalogue index: 88083.
The journal was signed for printing
30.04.2026
Printed at the Mail Technology Ltd.
105082, Moscow, Perevedenovsky
lane, 13 building 16.
2000 copies. Free distribution.

<http://rjdn.abvpress.ru>

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prusakov, Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Child Neurology of the Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)

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

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

EDITORIAL COUNCIL

Morozova, Elena A., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Children's Neurology named after Prof. A.Yu. Ratner of the Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Neurologist of the Volga Federal District (Kazan, Russia)

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

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

FOREIGN EDITORS

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)

Сейзар

ламотриджин

Используй жизнь по назначению

- Золотой стандарт терапии фокальной эпилепсии¹
- Первый выбор у женщин с эпилепсией¹
- Позитивно влияет на жизнь пациентов, стирает восприятие болезни¹



Торговое название: Сейзар. **Международное непатентованное название:** ламотриджин. **Действующее вещество:** ламотриджин. **Лекарственная форма:** Таблетки по 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг. **Фармакологическое действие:** Ламотриджин является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов. Вызывает потенциально повторяющуюся блокаду непрерывно повторяющейся импульсации и подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты, а также ингибирует деполаризацию, вызванную глутаматом. Механизмы, с помощью которых ламотриджин оказывает терапевтическое воздействие при биполярном аффективном расстройстве, не установлено. Однако взаимодействие с потенциалзависимыми каналами является важным. **Показания к применению:** Эпилепсия. Дети от 3-х до 12 лет. эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии. После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противосудорожные препараты (ПЭП) могут быть отменены и прием ламотриджина продолжен в монотерапии. Монотерапия типичных абсансов. Взрослые и дети (старше 12 лет) эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии. Биполярные аффективные расстройства. Взрослые (18 лет и старше) для предупреждения нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у больных с биполярным аффективным расстройством. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к ламотриджину или любому компоненту препарата. Детский возраст до 3-х лет (для данной лекарственной формы). С осторожностью – нарушения функции печени и почек, аллергические реакции или кожная сыпь на прием других противосудорожных препаратов в анамнезе. Фертильность – исследования по изучению репродуктивной функции животных при применении ламотриджина не выявили нарушений фертильности. **Способ применения и дозы:** Монотерапия эпилепсии: Взрослые и дети старше 12 лет. Начальная доза препарата Сейзар при монотерапии составляет 25 мг один раз в сутки в течение 2-х недель с последующим повышением дозы до 50 мг один раз в сутки в течение 2-х недель. Дозу следует увеличивать максимально на 50–100 мг каждые 1–2 недели, до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза 100–200 мг в сутки в один или два приема. Некоторым пациентам требуется доза до 500 мг/сут. Если рассчитанная доза ламотриджина не может быть разделена на целое количество таблеток более низкой дозировки, то пациентам назначается доза, которая соответствует ближайшему значению целой таблетки более низкой дозировки. Применение у детей в возрасте от 3-х до 12 лет, в составе комбинированной терапии, а также при биполярном аффективном расстройстве – см. общую характеристику лекарственного препарата. **Побочное действие:** Очень часто: кожная сыпь. Редко: синдром Стивенса-Джонсона. Очень редко: токсический эпидермальный некролиз. Общий риск развития сыпи тесно связан с высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендуемой дозы при его применении; сопутствующим применением вальпроатов. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно. Тяжелые кожные реакции у взрослых больных, применяющих ламотриджин в соответствии с общепринятыми рекомендациями, развиваются с частотой примерно 1 на 500 больных эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000 больных). Встречаются агрессивность, раздражительность, головная боль, тошнота, рвота, утомляемость. **Форма выпуска:** Таблетки 25 и 50 мг по 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера. Таблетки 100 и 200 мг по 15 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2 блистера. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. С подробной информацией можно ознакомиться в общей характеристике лекарственного препарата. ЛП-№(000302)-(PFI-RU) от 03.10.2025.

1. Эффективность, безопасность и оценка результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13 (3): 306–310. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093>

ООО «АЛКАЛОИД-РУС». 115114, Москва, Летниковская д. 2, стр. 1, этаж 10, пом. I, ком. 1А. Тел.: (495) 502-92-97. www.alkaloid.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

К 65-летию Константина Юрьевича Мухина. Вклад в развитие эпилептологии в России 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.В. Гуменник, А.В. Яценко, М.Ю. Фомина, Д.Д. Коростовцев, М.В. Ковеленова,
А.В. Маркин, И.Б. Соснина, Ю.А. Яковлева*
**Пороговый анализ маршрута пациента при синдроме инфантильных эпилептических спазмов:
от дебюта спазмов к терапии первой линии 20**
- А.А. Дубровская, П.Н. Власов*
**Расстройство внимания, поведения и образовательной адаптации у детей с детской
абсансной эпилепсией 32**
- А.А. Максимова*
**Повышенный уровень серотонина у детей с расстройствами аутистического спектра:
поведенческие проявления и взаимосвязь с иммунной дисфункцией 44**
- С.В. Михайлова, М.Э. Абдуллина, Н.А. Вотякова, М.В. Заживихина,
Е.Л. Усачева, Е.Е. Петрайкина*
**Оценка эффективности и безопасности применения микродистрофинзаместительной
терапии препаратом деландистроген моксепаровек у пациентов с прогрессирующей
мышечной дистрофией Дюшенна в реальной клинической практике 50**

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А.А. Нургалеева, В.М. Меньшенин, М.О. Абрамов, А.С. Петрухин*
**Феномен HINARS-AA — редкое состояние сознания, вызванное гипервентиляцией,
«маска» абсансной эпилепсии: обзор литературы с описанием клинического случая 61**

КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ, СОВЕЩАНИЯ

- Эволюция неинвазивного лечения СМА: достижения первого пятилетия и новые горизонты 69**
- Резолюция совета экспертов «Открытые вопросы ведения пациентов
с нейрональным периодным липофусцинозом 2-го типа» 81**
- Немедицинская замена антиэпилептических препаратов при эпилепсии: клинические
риски и консенсусные рекомендации по их минимизации. Резолюция экспертного совета
неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа (28 марта 2026 г.) 86**

CONTENTS

EDITORIAL

- On the 65th anniversary of Konstantin Yuryevich Mukhin. Contribution to the development of epileptology in Russia. 8**

ORIGINAL REPORTS

- E.V. Gumennik, A.V. Yatsenko, M.Yu. Fomina, D.D. Korostovtsev, M.V. Kovelonova, A.V. Markin, I.B. Sosnina, Yu.A. Yakovleva*
Threshold analysis of the patient's route in infantile epileptic spasms syndrome: from the onset of spasms to first-line therapy. 20
- A.A. Dubrovskaya, P.N. Vlasov*
Attention, behavioral, and educational adaptation disorders in children with childhood absence epilepsy. 32
- A.A. Maksimova*
Elevated serotonin levels in children with autism spectrum disorders: behavioral manifestations and association with immune dysfunction. 44
- S.V. Mikhaylova, M.E. Abdullina, N.A. Votyakova, M.V. Zazhivikhina, E.L. Usacheva, E.E. Petryaykina*
Evaluation of the efficacy and safety of microdystrophin replacement therapy with delandistrogene moxeparvovec in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy in real-life clinical practice. 50

REVIEWS AND LECTURES

- A.A. Nurgaleeva, V.M. Menshenin, M.O. Abramov, A.S. Petrukhin*
The HIHARS-AA phenomenon — a rare state of consciousness induced by hyperventilation, a “mask” of absence epilepsy: literature review with a case report. 61

CONFERENCES, SYMPOSIA, MEETINGS

- Evolution of non-invasive treatment of SMA: achievements of the first five years and new horizons 69**
- Resolution of the Expert Council “Open questions in the management of patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2” 81**
- Non-medical switching of antiepileptic drugs in epilepsy: clinical risks and consensus recommendations for their minimization. Resolution of the Central Federal District Board of Experts in Neurology and Epileptology (March 28, 2026) 86**

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-8-19>



Для цитирования: К 65-летию Константина Юрьевича Мухина. Вклад в развитие эпилептологии в России. Русский журнал детской неврологии 2026;21(1):8–19.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-8-19>

For citation: On the 65th anniversary of Konstantin Yuryevich Mukhin. Contribution to the development of epileptology in Russia. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(1):8–19. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-8-19>

К 65-летию Константина Юрьевича Мухина Вклад в развитие эпилептологии в России

On the 65th anniversary of Konstantin Yuryevich Mukhin. Contribution to the development of epileptology in Russia



Константин Юрьевич Мухин (25.05.1961–13.01.2025) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки, действительный член Всемирной ассоциации детских неврологов и эксперт Европейской академии эпилепсии, член президиума Российской противозепилептической лиги.

Введение

Профессор К.Ю. Мухин – выдающийся российский невролог, клиницист и педагог, чья профессиональная деятельность оказала существенное влияние на развитие отечественной эпилептологии, клинической неврологии и медицинского образования. Его наследие проявилось одновременно в нескольких взаимосвязанных направлениях: педагогике, научной работе, клинической практике, издательской деятельности, в сфере организации медицинской помощи и международного научного сотрудничества.

Учитель

«Вспоминая те дни, я думаю, что каждый из нас испытывает глубокую благодарность нашему учителю; не только за его талант руководителя, но и, прежде всего, за тот исключительный пример, который мы видели в нем...» Эти слова академика Ивана Петровича Павлова, вероятно, сказанные им в адрес его учителя

или выдающегося наставника (часто связываются с воспоминаниями о профессоре И.Ф. Ционе или И.М. Сеченове), наиболее точно подходят к нашему воспоминанию о Константине Юрьевиче Мухине, который прежде всего был самым важным учителем (талантливым преподавателем, блестящим лектором) в жизни каждого из нас. Его педагогическая деятельность отличалась редким сочетанием академической строгости, клинической глубины и личного наставничества.

Бремя учительского служения Константин Юрьевич нес всю свою профессиональную жизнь, поэтому справедливо будет в первую очередь отметить его таланты лектора и преподавателя. Он сам постоянно учился, совершенствовал свои знания, стремился узнать самую новую и актуальную научную информацию из первоисточников (что требовало совершенного знания английского и немецкого языков, навыков устного и письменного перевода – для анализа зарубежной

научной литературы, а также необыкновенной трудоспособности и совершенной организации труда). Он систематизировал самые новые и актуальные данные и представлял их в яркой, доступной форме, понятной и интересной для любой аудитории слушателей. Благодаря сильной харизме и яркой личности учебного каждая его лекция, каждое учебное занятие были уникальными и неповторимыми. При этом на протяжении всей многолетней работы преподавателем, лектором он никогда не повторял одну и ту же лекцию дважды. К каждой лекции, к каждому занятию (как со студентами, так и с врачами, независимо от того, присутствовали на его лекции либо в практическом занятии известные ученые или же простые врачи-ординаторы) он готовился, добавляя самую последнюю научную информацию, новые яркие примеры, необычные и удивительные акценты, иллюстрации. Его учебная работа была непрерывным творческим процессом. Многие врачи старались многократно прослушать одни и те же лекции профессора Мухина, так как знали, что ни одна из лекций не повторяет предыдущую.

Его глубокий интерес к преподаваемому предмету вдохновлял слушателей и учеников независимо от их возраста, профессионального и научного статуса. Многие известные в настоящее время врачи-неврологи, эпилептологи рассказывали о том, что, прослушав лишь одну лекцию профессора Мухина (иногда оказавшись на этой лекции случайно), они в дальнейшем приняли решение о выборе профессии невролога, эпилептолога (в некоторых этих случаях врач менял ранее полученную специализацию и становился детским неврологом, специалистом в области лечения эпилепсии). Причиной было огромное впечатление, которое производило любое учебное занятие, выступление, лекция Константина Юрьевича Мухина, — они вызывали большой интерес, желание как можно глубже изучить рассматриваемый вопрос. Известно, что цель преподавателя состоит не в том, чтобы полностью осветить какой-либо изучаемый аспект предмета, а в том, чтобы пробудить у слушателей такой интерес к данному предмету, который послужит мотивацией к дальнейшему самостоятельному изучению. Константин Юрьевич умел зажечь в каждом слушателе такую искру интереса, что мотивации к дальнейшему изучению неврологии и работе в данной сфере хватало на всю профессиональную жизнь. В результате встреча с учителем определяла дальнейшее профессиональное направление. Каждый из нас — врачей-эпилептологов, неврологов, коллег профессора Мухина — может сказать так о себе. Но то же рассказывают и многочисленные врачи из разных городов России и стран ближнего зарубежья — многие сотни специалистов-эпилептологов считают себя учениками про-

фессора Мухина и обязаны ему выбором своей профессии.

В 1984 г. Константин Юрьевич окончил с отличием 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова, а в 1986 г. — клиническую ординатуру по неврологии на кафедре под руководством академика Л.О. Бадаляна. После 4-летней (1986–1990 гг.) работы в практическом здравоохранении заведующим детским неврологическим отделением и после защиты кандидатской диссертации Константин Юрьевич вернулся на эту же кафедру на многие годы. Начал работать преподавателем медицинского института с сентября 1990 г. в должности ассистента кафедры нервных болезней педиатрического факультета с курсом медицинской генетики 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. И.Н. Пирогова. Продолжал работу на этой же кафедре до 2010 г. За данный период его должность и звание менялись от ассистента (с 1990 г.) к доценту (с 1996 г.) и профессору (с 1999 г.); многократно менялось как название кафедры, так и название института. В феврале 1999 г. К.Ю. Мухин стал руководителем вновь созданного курса факультета усовершенствования врачей (ФУВ) по детской неврологии при кафедре неврологии и нейрохирургии педиатрического факультета. В феврале 1992 г. 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И. Пирогова был преобразован в Российский государственный медицинский университет, который в 2000 г. был переименован в ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Минздрава России. В 1999 г. кафедра была переименована в кафедру нервных болезней с курсом детской неврологии ФУВ, в 2002 г. — в кафедру нервных болезней педиатрического факультета с курсом детской неврологии ФУВ, в 2004 г. — в кафедру нервных болезней педиатрического факультета с курсом детской неврологии ФУВ и курсом эпилептологии ФУВ. С 2010 по 2011 г. профессор возглавлял кафедру неврологии и эпилептологии ФУВ Российского государственного медицинского университета. Несмотря на многократные изменения названий учреждения, неизменными оставались яркий преподавательский талант профессора и его преданность своему важному служению — обучению студентов и врачей. После реорганизации кафедры в 2010 г. ФУВ был расформирован, однако с этого времени профессором Мухиным были созданы авторские учебные курсы. И до конца жизни он обучал студентов, врачей, курсантов по всей России. Обучение курсантов первоначально проводилось в «Деревянном доме» (так называли это здание, в котором располагался Институт детской неврологии и эпилепсии в Пучково до 2019 г.), а в 2019 г. в рамках Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки было



Цикл по электроэнцефалографии в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Пучково)



Профессор К.Ю. Мухин и заведующая учебной частью Л.Ю. Глухова с курсантами



Выступление профессора К.Ю. Мухина на конференции Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в Москве (2006)

открыто отделение, специализирующееся на образовательной деятельности в сфере медицины, — Образовательный центр медицинских учреждений им. Святителя Луки. В рамках Образовательного центра медицинских учреждений им. Святителя Луки продолжают многолетние традиции образовательной деятельности, которые берут начало с создания ФУВ на кафедре нервных болезней Российского государственного медицинского университета более 20 лет назад. В настоящее время проводятся курсы тематического усовершенствования по эпилептологии, клинической электроэнцефалографии с основами видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ), сертификационный курс по неврологии, многочисленные конференции, вебинары. Все данные учебные курсы были организованы, разработаны, многократно пересмотрены и дополнены профессором Мухиным. Константин Юрьевич выступал с докладами в России, странах СНГ и за рубежом, читал лекции по разным разделам неврологии практическим врачам и научным исследователям. Благодаря его усилиям большинство детских эпилептологов России и стран СНГ прошли обучение на курсах, которые он организовал и курировал.

Отдельно хотелось бы отметить, что первым учебным проектом профессора Мухина был студенческий научный кружок (СНК). К.Ю. Мухин курировал СНК с 1987 по 2010 г. (еще до назначения на должность ассистента кафедры и в течение всего периода работы на кафедре неврологии медицинского института). Кружок по неврологии был самым посещаемым в университете. Занятия кружка были настолько яркими и интересными, что СНК других кафедр и направлений не могли с ним сравниться. Занятия кружка были настоящей «школой жизни», уникальной учебной, научной средой, позволяющей будущим врачам и ученым

приобрести навыки, необходимые в их дальнейшей научной работе. Кружок фактически стал интеллектуальной и научной школой, сформировавшей целое поколение специалистов. Из воспоминаний участников кружка: «Это было бурное и нестабильное время в политической жизни нашей страны, когда период застоя сменился перестройкой; изменения не могли не затронуть и институт... Однако СНК по детской неврологии отличался неизменной стабильностью. Именно благодаря К.Ю. Мухину, сумевшему просто и понятно объяснить одну из самых сложных медицинских дисциплин — детскую неврологию, многие студенты в дальнейшем выбрали профессию невролога. Заседания кружка включали теоретические доклады и клинические разборы. Во время клинических разборов студенты учились этике и деонтологии при общении с пациентами и их родителями, анализировали истории болезни, изучали дополнительную литературу, посвященную неврологическим заболеваниям. В конце 80-х годов студенты еще не могли пользоваться интернетом, поиск научной литературы был непросто (требовал длительной и технически сложной работы в специализированных библиотеках). Во время теоретических докладов студенты кружка учились выступать перед аудиторией, правильно говорить и презентовать научную работу. Период курации СНК доцентом, а затем и профессором К.Ю. Мухиным совпал с технической революцией — постепенно ушли в прошлое доклады, которые читали с листа или проецировали с пленки. Студенты СНК по детской неврологии создавали сильнейшие научные презентации. Все доклады кружковцев отличались научной новизной, творческим подходом и высоким качеством исполнения. Доклады были посвящены не только отдельным нозологическим формам и медицинским проблемам, но и жизни и творчеству великих ученых и деятелей искусства



Студенческий научный кружок кафедры детской неврологии Российского государственного медицинского университета



Кружковцы в Российской детской клинической больнице (2015 г.)

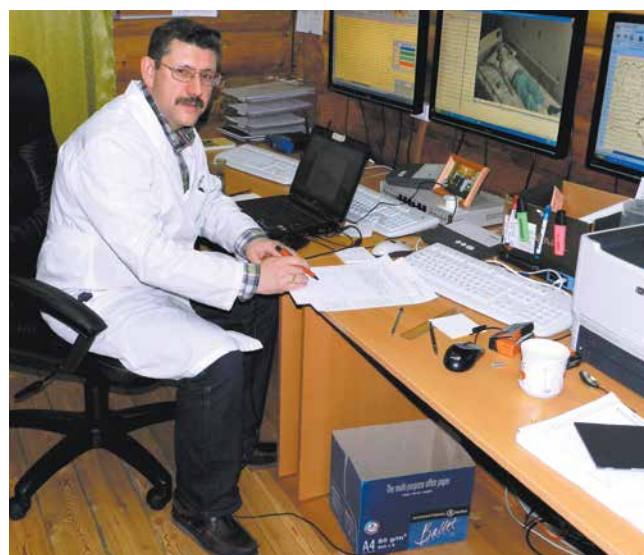
(таких как А.Я. Кожевников, Фрейд, Ван Гог и многие другие). На заседании кружка всегда царила академическая атмосфера, чему немало способствовали интеллигентность и эрудированность куратора кружка. При этом студенты были очень дружны между собой».

Для большинства из нас, коллег профессора К.Ю. Мухина, первое знакомство с этим выдающимся лектором и ученым произошло на занятии кружка (когда мы были студентами 3–6-го курса). И именно эта встреча определила наш профессиональный выбор и в целом нашу дальнейшую жизнь.

Ученый

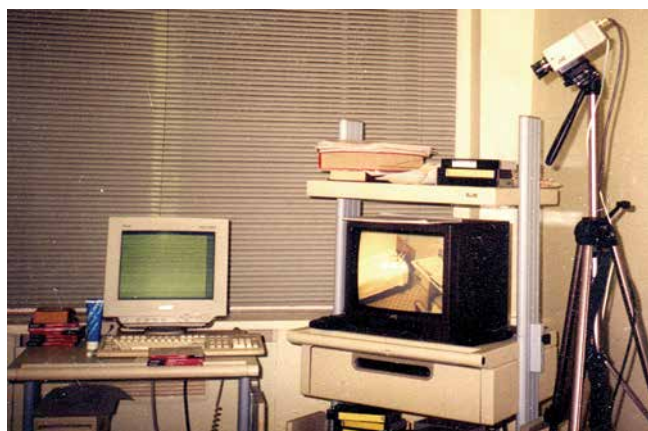
Константин Юрьевич Мухин – ведущий детский epileptолог и один из основоположников современной детской epileptологии в России. Он был международно признанным экспертом в области диагностики и лечения epilepsии.

Основными направлениями работы К.Ю. Мухина были диагностика и лечение epilepsии у детей, клиническая электроэнцефалография. В 1990 г. К.Ю. Мухин защитил кандидатскую диссертацию по теме «Изменение функционального состояния гипоталамико-висцеральной системы при epilepsии», а в 1997 г. – докторскую диссертацию по теме «Идиопатические генерализованные формы epilepsии: диагностика и терапия». В течение многих лет профессор Мухин продолжал научные исследования по проблеме epilepsии. Константин Юрьевич впервые описал совместно со своими коллегами ряд новых оригинальных синдромов в epileptологии: идиопатическую (генетическую) фокальную epilepsию с псевдогенерализованными приступами (первое описание в научной литературе опубликовано профессором Мухиным в 2010 г.) и фокальную epilepsию детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными epileptическими паттернами на электроэнцефалограмме (первое описание представлено К.Ю. Мухиным в 2010 г.), которые были признаны в России и за рубежом. Он детализировал концепцию о роли врожденного нарушения процессов созревания мозга в развитии идиопатических фокальных epilepsий

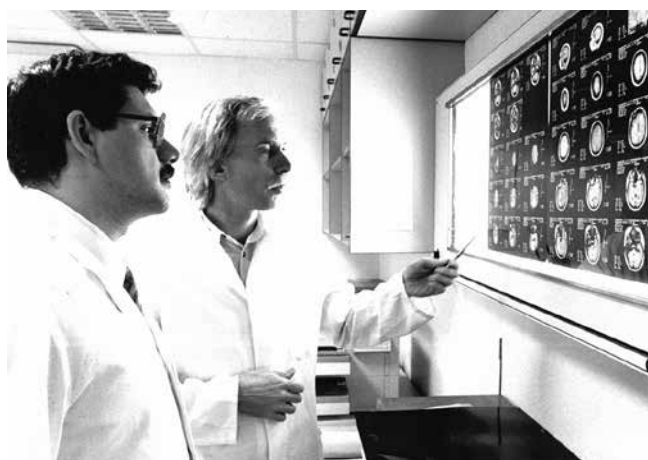


Профессор К.Ю. Мухин в отделении видеозлектроэнцефалографического мониторинга в Институте детской неврологии и epilepsии им. Святителя Луки (Пучково)

зованными приступами (первое описание в научной литературе опубликовано профессором Мухиным в 2010 г.) и фокальную epilepsию детства со структурными изменениями в мозге и доброкачественными epileptическими паттернами на электроэнцефалограмме (первое описание представлено К.Ю. Мухиным в 2010 г.), которые были признаны в России и за рубежом. Он детализировал концепцию о роли врожденного нарушения процессов созревания мозга в развитии идиопатических фокальных epilepsий



Первый видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в России (Детская психиатрическая больница № 6 (Москва), 1996 г.)



Обсуждение результатов прехирургического обследования с профессором Хансом Хольтхаузенем в Schön Klinik Vogtareuth (Германия)

и эпилептических энцефалопатий у детей. Первым из российских врачей профессор Мухин описал и изучил категорию пациентов с когнитивной эпилептиформной дезинтеграцией — патологическим состоянием, при котором эпилептиформная активность оказывает негативное воздействие на когнитивные функции ребенка даже в отсутствие эпилептических приступов.

Профессор К.Ю. Мухин стоял у истоков развития современной электроэнцефалографической диагностики эпилепсии в нашей стране — ВЭМ в клинической практике, «золотого стандарта» в диагностике эпилепсии. Этот метод открыл принципиально новые возможности для точной диагностики эпилептических приступов, дифференциальной диагностики пароксизмальных состояний и разработки индивидуализированных стратегий лечения.

В 1996 г. в Детской психиатрической больнице № 6 (сейчас это Научно-практический центр психическо-

го здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой) было установлено первое в России оборудование для ВЭМ, в работе которого принимал непосредственное участие К.Ю. Мухин. В 1996—1997 гг. К.Ю. Мухин совместно с профессором А.С. Петрухиным, доцентом Л.Ю. Глуховой и сотрудниками Детской психиатрической больницы № 6 первыми в России внедрили ВЭМ в диагностику эпилепсии. Его глубокие знания электроэнцефалографии и семиологии приступов, уникальный опыт и умение объемно анализировать помогали правильно оценивать, интерпретировать результаты тогда еще нового метода диагностики. В начале 2000-х годов Константин Юрьевич участвовал во внедрении первой отечественной системы ВЭМ — как стационарной, так и амбулаторной («Энцефалан», ООО НПКФ «Медиком МТД») — в клиническую практику российских неврологов, эпилептологов, а также специалистов стран СНГ.

В дальнейшем совместно с профессором А.С. Петрухиным, доцентом В.А. Чадаевым и международным экспертом в области эпилептологии, нейровизуализации и хирургического лечения эпилепсии Хансом Хольтхаузенем (Германия) профессор К.Ю. Мухин впервые начал развивать в России современные международные методы хирургии эпилепсии и прехирургического обследования пациентов.

Профессор К.Ю. Мухин являлся научным руководителем 11 исследований, подготовленных к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и научным консультантом 2 работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «неврология».

Результаты научных исследований профессора Мухина были опубликованы (более 400 статей в ведущих изданиях, 20 монографий) в том числе за рубежом и многократно представлены научному сообществу в форме выступлений (он был постоянным участником всероссийских и международных конференций по неврологии и эпилепсии).

Его научная школа отличалась клинической ориентированностью, сочетанием фундаментальных знаний и практической медицины, а также стремлением внедрять современные диагностические технологии в повседневную клиническую практику.

Автор и издатель

Научные труды профессора К.Ю. Мухина получили всемирное признание, а его вклад в развитие эпилептологии невозможно переоценить. Он был автором и соавтором 20 монографий, включая атлас электроклинической диагностики эпилепсии, фундаментальные монографии по эпилептическим энцефалопатиям на русском и английском языках, а также руководство для врачей «Эпилептические синдромы». Книга



Дарственная надпись от автора

«Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия» — настоящий бестселлер, широко известный в среде врачей-эпилептологов. Книга выдержала 5 изданий: 1-е издание вышло в свет в 2005 г., а последнее на данный момент, 5-е издание опубликовано в 2020 г. и переиздано в 2025 г. Также большую значимость для врачей имеет богато иллюстрированный атлас электроклинической диагностики эпилепсии. Первое издание атласа выпущено в 2004 г. и до сих пор сохраняет высокую актуальность и не имеет аналогов в отечественной литературе.

В последние годы жизни профессор К.Ю. Мухин завершил работу над 2-м изданием атласа («Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии» в 2 томах, авторы: К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова, А.А. Холин). Фундаментальный труд вышел в свет в 2023–2024 гг.: в декабре 2023 г. был опубликован 1-й том и осенью 2024 г. — 2-й том.

Константин Юрьевич Мухин — автор и соавтор более 400 публикаций в ведущих изданиях, в том числе за рубежом.

Сотни учеников и последователей профессора по всей стране изучали эпилептологию по его лекциям и книгам, его научные труды внесли огромный вклад в развитие отечественной неврологии и эпилептологии, а также мировой науки в целом.

Профессор К.Ю. Мухин был членом редколлегии «Журнала неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова».

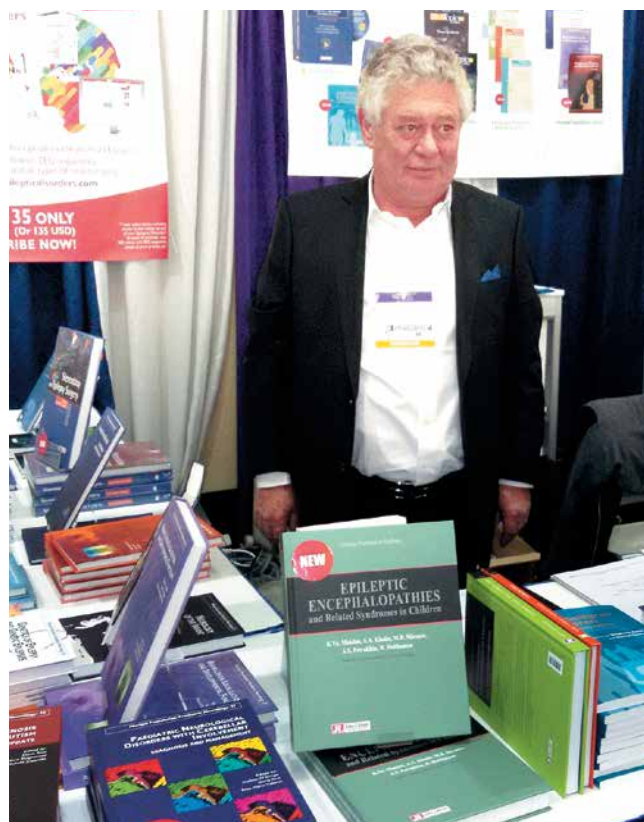
Значительным вкладом К.Ю. Мухина в развитие профессионального медицинского сообщества стало участие в создании специализированного научно-практического «Русского журнала детской неврологии», основанного в 2006 г. (совместно с профессором

А.С. Петрухиным). «Русский журнал детской неврологии» — уникальное научное издание, посвященное детской неврологии и эпилептологии, не имеющее аналогов; входит в перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования, зарегистрирован в базе данных Scopus.

В этом году «Русский журнал детской неврологии» отмечает 20-летний юбилей.

Журнал стал важной платформой для обмена клиническим опытом, публикации научных исследований и обсуждения современных проблем эпилептологии и неврологии. Одним из ключевых преимуществ издания стала его ориентация на практикующих врачей.

Журнал способствовал формированию профессионального сообщества специалистов, занимающихся диагностикой и лечением эпилепсии, и стал основным информационным ресурсом по неврологии для врачей в России и странах СНГ.



Книга К.Ю. Мухина и соавт. (*Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*, издательство John Libbey Eurotext, 2014) — бестселлер на международной конференции (Сизтл, США)



Обложка «Русского журнала детской неврологии»

Профессор К.Ю. Мухин также в течение многих лет был главным редактором «Вестника эпилептологии», выпускаемого фондом помощи больным эпилепсией «Содружество».

Организатор

Профессор К.Ю. Мухин проявил себя как выдающийся организатор. Многолетний клинический опыт профессора стал основой для создания уникального специализированного центра по оказанию помощи больным эпилепсией, который в дальнейшем вырос в крупное объединение, совмещающее клиническую, научную и образовательную деятельность. В 2006 г. под руководством К.Ю. Мухина был открыт Центр детской неврологии и эпилепсии, а в 2010 г. начал свою работу Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. Ведущие сотрудники Института ранее работали на кафедре нервных болезней педиатрического факультета Российского государственного медицинского университета и имели за плечами большой опыт клинической и педагогической работы в университете.

В рамках Института были созданы отделение ВЭМ (2006 г.), лаборатория сна и эпилепсии (2010 г.), лаборатория прехирургической диагностики эпилепсии.



Профессор К.Ю. Мухин в Центре детской неврологии и эпилепсии на Борисовских прудах (Москва, 2006 г.)

Все отделения и лаборатории оснащены современным оборудованием. В связи с большим потоком пациентов потребовалось расширение эпилептологического центра, и в 2016 г. начал работу Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки в Москве, в котором были созданы все условия для помощи не только детям, но и взрослым пациентам с эпилепсией и другими заболеваниями нервной системы. В 2017 г. было положено начало новому направлению работы и открыто новое отделение – Центр здоровья и развития им. Святителя Луки. Центр специализируется на когнитивной реабилитации, там оказывается помощь лицам с нарушениями речевого и психического развития разной степени тяжести, пациентов консультируют ведущие дефектологи, психологи, нейропсихологи, логопеды, психиатры. В 2019 г. был открыт Образовательный центр медицинских учреждений им. Святителя Луки.

По мере открытия новых подразделений было сформировано Объединение медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки, состоящее в настоящее время из 4 подразделений, и профессор Мухин стал его научным руководителем. Объединение имеет большой научный потенциал; среди



Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Пучково, 2010 г.)

его сотрудников 5 докторов медицинских наук, профессоров, многие сотрудники защитили кандидатские диссертации. Тысячи больных эпилепсией приезжают в клиники Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки из разных городов и даже стран и получают квалифицированную медицинскую помощь.

Международное научное взаимодействие

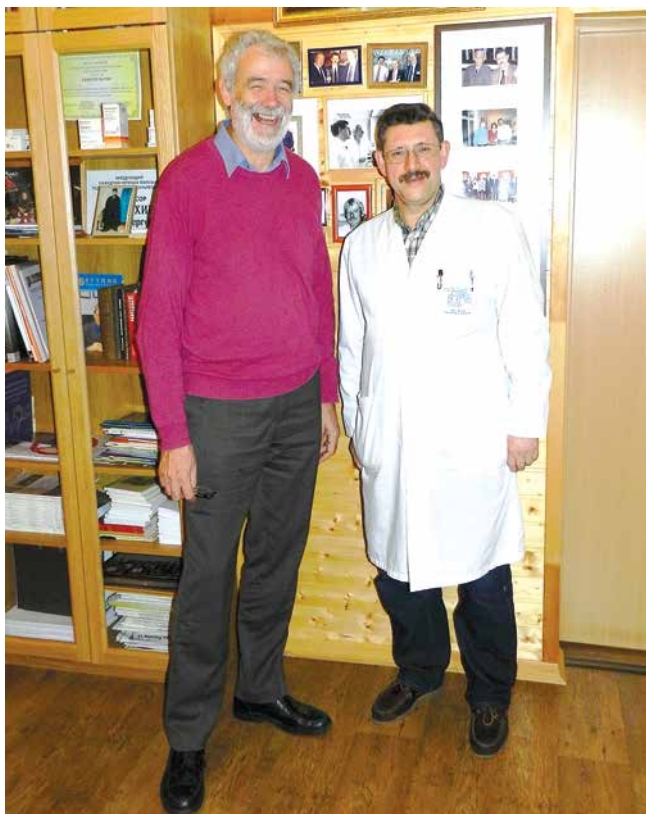
К.Ю. Мухин активно развивал международные научные связи, сотрудничество с ведущими мировыми специалистами в области эпилептологии.

Научные работы (книги, статьи и лекции) профессора Мухина получили широкое признание не только в нашей стране, но и за рубежом. Он постоянно участвовал в международных конференциях в качестве лектора, проходил обучение, стажировки в крупных эпилептологических центрах мира как в период своего становления как врача и ученого, так и в дальнейшем, уже получив мировое признание. Несколько раз в год проводились конференции Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки с участием международных специалистов. В рамках научных конференций, образовательных программ и профессиональных встреч профессор приглашал в Россию ведущих неврологов и эпилептологов мира. Такое сотрудничество способствовало интеграции отечественной эпилептологии в глобальное научное пространство, обмену передовыми диагностическими и терапевтическими подходами, а также расширению профессиональных контактов российских специалистов.



Профессор К.Ю. Мухин после своего выступления на международной конференции, с Райли Рииконен (Финляндия) и профессором А.А. Холиным

Такие великие эпилептологи, как профессор Ш. Драве, описавшая синдром Драве (Франция, Марсель), профессор Х. Хольтхаузен (уникальный специалист в области прехирургической диагностики эпилепсии), Пьер Жентон, Оливье Дюлак, многократно приезжали в нашу клинику, консультировали пациентов, выступали с докладами и лекциями. Молодые специалисты, работающие под руководством профессора Мухина, получили возможность многократно проходить стажировку в ведущих эпилептологических клиниках.



Профессор Оливье Дюлак (Франция) и профессор К.Ю. Мухин в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки



Профессор К.Ю. Мухин с профессором Ш. Отахара (Япония)

Формирование профессиональной сети

Отдельным направлением деятельности К.Ю. Мухина стало развитие сети специализированных центров и эпилептологических служб в России и странах СНГ.

Помимо организации и руководства Объединением медицинских учреждений им. Святителя Луки про-



Выступление на конференциях в городах России (Казань)



Профессор К.Ю. Мухин с руководителем медицинского центра «ЭпиЦентр» О.В. Беляевым (Волгоград)

фессор Мухин был мотиватором, вдохновителем и научным консультантом многих эпилептологических центров, которые в дальнейшем стали открываться в разных городах России.

Он активно содействовал созданию региональных эпилептологических центров, формированию профессиональных сообществ и образовательных программ, направленных на повышение качества диагностики и лечения эпилепсии.

Константин Юрьевич делился своим организаторским, научным и врачебным опытом, участвовал в разработке протоколов исследований (в том числе протоколов высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии МИБС-1 и МИБС-2 в Лечебно-диагностическом центре Медицинского института им. Березина Сергея в Санкт-Петербурге). Благодаря его опыту, энтузиазму и наглядному примеру в России



Профессор К.Ю. Мухин и профессор А.С. Петрухин на конференции в Казахстане (24–25 ноября 2016 г., Шымкент)

появилась сеть эпилептологических центров, в которых получают квалифицированную помощь многие тысячи пациентов с эпилепсией.

Тем самым была сформирована профессиональная инфраструктура, обеспечивающая доступность специализированной помощи пациентам в различных регионах.

Врач

Прежде всего Константин Юрьевич Мухин был врачом с большой буквы, для которого медицинская практика являлась центральной частью профессиональной жизни. Его отличали исключительная клиническая наблюдательность, глубокое понимание механизмов заболеваний и редкая способность к точной диагностике сложных неврологических состояний.

Он был известен как специалист, к которому направляли пациентов с наиболее трудными и диагностически неясными случаями эпилепсии и других пароксизмальных расстройств. Его врачебная практика сочетала научный подход, технологическую оснащенность (в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки было открыто несколько отделений ВЭМ, и данное исследование проводилось на очень высоком уровне, с включением авторских методик) и внимательное отношение к пациенту.

Воспоминания о встрече с профессором К.Ю. Мухиным остались в сердцах тысяч пациентов, обращавшихся к нему как в последнюю инстанцию с надеждой на помощь уникального врача и благодарных за исцеление.

Имея более чем 38-летний опыт работы, глубокие знания и владея самыми современными методами диагностики и лечения, Константин Юрьевич помог



«Хороший врач лечит болезнь; великий врач лечит пациента, страдающего этой болезнью». (У. Ослер)

тысячам пациентов, став для них не только врачом, но и настоящим другом и опорой в борьбе с тяжелым недугом. Многие пациенты считали его очень близким человеком, своим «вторым отцом» или «вторым отцом» своего ребенка. Он не только лечил болезнь, но и понимал людей, тонко чувствуя психологические аспекты их состояния. Благодаря этому ему удавалось

не только повысить качество жизни семей, но и во многих случаях добиться настоящего исцеления. Никто лучше него не мог так ободрить и вдохновить страдающего человека, дать ему реальную надежду на полноценную и яркую жизнь, повысить качество жизни пациента с тяжелым заболеванием нервной системы; все это было возможно благодаря не только высокому уровню диагностики и знанию самых эффективных современных методов лечения, но и отличавшим Константина Юрьевича высоким человеческим качествам и таланту психолога.

Имя профессора Мухина стало символом профессионализма, преданности и милосердия в мире медицины.

Заключение

Профессиональное наследие профессора Константина Юрьевича Мухина объединяет несколько ключевых измерений: педагогическое, научное, клиническое, организационное и издательское.

Он создал научную школу, внедрил новые диагностические технологии, сформировал профессиональные сообщества и подготовил поколение врачей-неврологов, продолживших развитие отечественной эпилептологии.

Его вклад стал частью современной истории российской медицины, а созданные им образовательные и клинические структуры продолжают работать, развивая начатое им направление.

Пороговый анализ маршрута пациента при синдроме инфантильных эпилептических спазмов: от дебюта спазмов к терапии первой линии

Е.В. Гуменник¹, А.В. Яценко¹, М.Ю. Фомина¹, Д.Д. Коростовцев¹, М.В. Ковеленова¹, А.В. Маркин¹, И.Б. Соснина², Ю.А. Яковлева¹

¹Клиника неврологии и эпилептологии «Эпиджей»; Россия, 194156 Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, 96А;

²СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»; Россия, 192289 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2

Контакты: Елена Валерьевна Гуменник heleneurol@mail.ru

Введение. Синдром инфантильных эпилептических спазмов (СИЭС) относится к тяжелым формам эпилептических энцефалопатий раннего возраста и ассоциирован с высоким риском развития фармакорезистентности, тяжелых когнитивных нарушений и преждевременной летальности. Прогноз заболевания зависит от сроков назначения и адекватности терапии первой линии. Несмотря на универсальность проблемы отложенного лечения СИЭС, конкретные этапы маршрута пациента, на которых формируются задержки, могут существенно различаться в зависимости от модели оказания медицинской помощи.

Цель исследования – выявить ключевые пороговые этапы маршрута пациента и основные препятствия для своевременной рациональной терапии у детей с СИЭС в условиях системы оказания помощи в г. Санкт-Петербурге.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное обсервационное исследование на основании архива амбулаторной клиники «Эпиджей» с 2018 г. Включено 130 детей с диагнозом СИЭС, установленным в соответствии с критериями Международной противосудорожной лиги. Проанализированы клиничко-анамнестические данные, результаты магнитно-резонансной томографии, электроэнцефалографии/видеоэлектроэнцефалографических мониторингов и генетического обследования. Выполнен пороговый анализ 6 последовательных этапов маршрута пациента: от первичного распознавания эпилептических спазмов (ЭС) до назначения адекватных схем терапии препаратами первой линии. Проведена оценка ранней эффективности стартовой терапии через 2 нед от ее инициации.

Результаты. Нарушения развития до дебюта ЭС выявлены у 78 % детей, потенциально эпилептогенные изменения по данным магнитно-резонансной томографии – у 67 %. Каузативные генетические варианты обнаружены у 18 % пациентов всей когорты. У 39 % пациентов диагноз не был установлен в течение первого месяца после дебюта ЭС. У 96 (74 %) из 130 детей рациональная терапия стартовала более чем через месяц от дебюта ЭС. Выделено 6 порогов возможной задержки терапии. Основным этапом потерь являлось позднее распознавание ЭС на этапе первичного обращения (минус 27 детей из 130). Более того, задержка на этом этапе лишала ребенка всех шансов получить своевременную терапию и служила непреодолимым препятствием для своевременной реализации последующих звеньев лечения. Следующим по важности препятствием оказалось назначение на старте адекватных схем терапии препаратами первой линии. При этом эффективность стартовой терапии препаратами первой линии оказалась более чем в 12 раз выше, чем эффективность стандартных антиэпилептических препаратов.

Выводы. Достижение своевременной рациональной терапии при СИЭС является результатом прохождения нескольких последовательных порогов маршрута пациента. Ключевыми системными препятствиями в условиях г. Санкт-Петербурга являются позднее распознавание ЭС и недостаточная реализация терапии первой линии. Полученные данные подчеркивают необходимость анализа маршрута пациента в рамках конкретной модели оказания помощи и разработки целевых программ раннего выявления и оптимизации стартовой терапии.

Ключевые слова: синдром инфантильных эпилептических спазмов, пороговый анализ, маршрутизация пациента, терапия первой линии, вигабатрин, гормональная терапия, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Гуменник Е.В., Яценко А.В., Фомина М.Ю. и др. Пороговый анализ маршрута пациента при синдроме инфантильных эпилептических спазмов: от дебюта спазмов к терапии первой линии. Русский журнал детской неврологии 2026;21(1):20–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-20-31>

Threshold analysis of the patient's route in infantile epileptic spasms syndrome: from the onset of spasms to first-line therapy

E.V. Gumennik¹, A.V. Yatsenko¹, M.Yu. Fomina¹, D.D. Korostovtsev¹, M.V. Kovelanova¹, A.V. Markin¹, I.B. Sosnina², Yu.A. Yakovleva¹

¹Clinic of Neurology and Epileptology "Epidzhey"; 96A Sampsonievskiy Prospekt, Saint Petersburg 194156, Russia;

²Consultative and Diagnostic Center for Children; Build. 2, 36 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 192289, Russia

Contacts: Elena Valeryevna Gumennik heleneurol@mail.ru

Background. Infantile epileptic spasms syndrome (IESS) is one of the most severe forms of early-onset epileptic encephalopathies and is associated with a high risk of pharmacoresistance, severe cognitive impairment, and premature mortality. Disease prognosis critically depends on the timeliness and adequacy of first-line therapy. Although delayed treatment of IESS is a universal problem, the specific stages of the patient care pathway at which delays occur may vary substantially depending on the organization of healthcare delivery.

Aim. To identify key threshold stages of the patient care pathway and major barriers to timely initiation of rational therapy in children with IESS within the healthcare system of Saint Petersburg.

Materials and methods. A retrospective observational study was conducted using the archive of the Epilepsy Clinic since 2018. A total of 130 children diagnosed with IESS according to International League Against Epilepsy criteria were included. Clinical and anamnestic data, magnetic resonance imaging findings, electroencephalography/video-electroencephalography monitoring results, and genetic testing data were analyzed. A threshold analysis of six consecutive stages of the patient care pathway was performed, from initial recognition of spasms to prescription of appropriate first-line therapy regimens. Early treatment response was assessed 2 weeks after therapy initiation.

Results. Developmental abnormalities prior to epileptic spasms onset were identified in 78 % of children; potentially epileptogenic magnetic resonance imaging abnormalities were found in 67 %. Causative genetic variants were detected in 18 % of the entire cohort. In 39 % of patients, the diagnosis was not established within the first month after spasm onset. In 96 (74 %) of 130 children, rational therapy was initiated more than one month after spasm onset. Six threshold points of potential treatment delay were identified. The main point of patient loss was late recognition of spasms at the stage of initial medical contact (loss of 27 out of 130 children). Moreover, delay at this stage deprived the child of any chance to receive timely therapy and constituted an insurmountable barrier to the subsequent steps of care. The second most important barrier was failure to initiate appropriate first-line therapy at treatment onset. The effectiveness of first-line therapy was more than 12-fold higher than that of standard antiseizure medications.

Conclusion. Timely initiation of rational therapy in IESS is the result of passing through several consecutive threshold stages of the patient care pathway. The key systemic barriers in Saint Petersburg are late recognition of epileptic spasms and insufficient implementation of first-line therapy. These findings highlight the necessity of analyzing patient pathways within specific healthcare models and developing targeted programs for early detection and optimization of initial treatment.

Keywords: infantile epileptic spasms syndrome, threshold analysis, patient pathway, first-line therapy, vigabatrin, hormonal therapy, glucocorticosteroids

For citation: Gumennik E.V., Yatsenko A.V., Fomina M.Yu. et al. Threshold analysis of the patient's route in infantile epileptic spasms syndrome: from the onset of spasms to first-line therapy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(1):20–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-20-31>

Введение

Синдром инфантильных эпилептических спазмов (СИЭС) относится к эпилептическим синдромам раннего детского возраста и ассоциирован с высоким риском неблагоприятных исходов, включая фармакоре-

зистентную эпилепсию, тяжелые когнитивные нарушения и повышенную преждевременную летальность [1, 2, 6, 7, 17, 23, 30–32, 34, 35, 38]. Согласно классификации Международной противосудорожной лиги, СИЭС определяется сочетанием эпилеп-

тических спазмов (ЭС) у детей в возрасте от 1 мес до 2 лет, эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (гипсаритмия возможна, но не является обязательным признаком) и задержки (либо регресса) развития, которая может отсутствовать на ранних этапах заболевания [38].

Несмотря на относительно невысокую распространенность (3:10 000 живорожденных), СИЭС имеет высокую клиническую и социальную значимость [2, 38]. По данным клинических исследований, только около 1/4 детей в дальнейшем могут жить самостоятельно, в то время как у большинства формируется стойкая инвалидизация [8, 30]. Риск преждевременной смерти у детей с дебютом эпилепсии на первом году жизни, включая СИЭС, существенно выше по сравнению с более поздним возрастом дебюта [17, 23, 34].

Ключевым модифицируемым фактором прогноза при СИЭС является своевременность и адекватность терапии первой линии. Что можно назвать адекватной и рациональной терапией (АРТ) при СИЭС? Ответ на этот вопрос составной и включает следующие разделы: выбор препаратов первой линии, сроки инициации лечения, а также дозы и схемы терапии.

Кортикотропин применяется в лечении СИЭС с 1958 г., стероиды — с 1960-х годов, вигабатрин был синтезирован в 1980 г. и одобрен к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2009 г., в Китае — в 2022 г., в России — с 2023 г. В настоящее время как данные многочисленных исследований и метаанализов [9, 12, 19, 25, 36, 37], так и клинические рекомендации большинства стран признают за этими 3 препаратами право называться терапией первой линии [11, 24, 27, 29, 33]. К моменту написания данной публикации российские клинические рекомендации [4] не включают вигабатрин в связи с тем, что их текущая версия датируется 2022 г. (препарат зарегистрирован в 2023 г.), последнее обновление пока не опубликовано. При этом инструкция к препарату, данные публикаций, рекомендации Международной противосудорожной лиги позволяют легитимно применять вигабатрин у младенцев с СИЭС в России. Кортикотропин синтетический, как и натуральный адренокортикотропный гормон, в Российской Федерации в настоящее время не имеет актуальной регистрации и официально не разрешен к применению.

Тем не менее, хотя эффективность препаратов первой линии неоднократно подтверждена и имеет высокий уровень доказательности (А), применение стандартных антиэпилептических препаратов, не относящихся к первой линии (вальпроат, леветирацетам, топирамат, бензодиазепины), остается распространенной практикой и коррелирует с худшим прогнозом [22].

Уже в ранних исследованиях было показано, что исход заболевания зависит не только от этиологии, но и от интервала между дебютом ЭС и началом лечения [30]. В последующем анализе UK Infantile Spasms Study продемонстрировано, что начало терапии в течение первой недели ассоциируется с существенно лучшими когнитивными исходами, тогда как каждый день последующей отсрочки приводит к их прогрессивному снижению [26]. Эти данные подчеркивают, что при СИЭС счет времени для инициации лечения идет не на недели, а на дни.

Наряду со сроками лечения принципиальное значение имеют дозы и схемы применения препаратов первой линии. Систематические обзоры и метаанализы последних лет показали, что использование субтерапевтических доз или неадекватных схем гормональной терапии и вигабатрина ассоциируется со снижением эффективности лечения и ухудшением исходов даже при формально раннем назначении терапии [3, 5, 14, 16, 22, 29].

Таким образом, АРТ при СИЭС можно назвать своевременное (как можно более раннее) назначение препаратов первой линии в терапевтических для СИЭС дозах.

Несмотря на то что поздняя диагностика и задержка начала лечения СИЭС являются повсеместной проблемой [18], исследования показывают, что конкретные этапы маршрута пациента, на которых формируются задержки, могут существенно различаться в зависимости от модели оказания медицинской помощи, социальных и организационных факторов; показано, что маршрутизация и сроки лечения могут различаться даже в зависимости от немедицинских характеристик пациента, включая цвет кожи [8]. При этом большинство работ анализируют отдельные факторы риска изолированно, без оценки их совокупного влияния в рамках единого маршрута пациента. Системный анализ последовательных «порогов» от распознавания ЭС до назначения адекватных схем терапии первой линии до настоящего времени практически не проводился.

Цель исследования — выявить ключевые пороговые этапы маршрута пациента и основные препятствия для своевременной рациональной терапии у детей с СИЭС в условиях системы оказания помощи в г. Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное обсервационное исследование на основании данных архива амбулаторной клиники «Эпиджей» с декабря 2018 г. до декабря 2025 г. В исследование было включено 130 детей с диагнозом СИЭС, установленным в соответствии с критериями

Международной противоэпилептической лиги [38]. Исследуемую когорту детей было решено разделить на 2 группы по времени установления диагноза СИЭС: до апреля 2023 г. или после апреля 2023 г. Основанием для этого разделения было предположение о том, что официальная регистрация препарата первой линии, вигабатрина (назначение которого до апреля 2023 г. сопровождалось рядом затруднений, требовало длительного сбора документов, что растягивало сроки его возможного применения), может кардинально поменять стратегию ведения детей с СИЭС.

Анализировались анамнестические данные, возраст дебюта ЭС, данные неврологического осмотра, результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и видеоэлектроэнцефалографического мониторинга. Генетическое обследование проводилось по клиническим показаниям методом секвенирования нового поколения (полноэкзомное и/или полногеномное).

Для оценки системных задержек была разработана 6-этапная пороговая модель маршрута пациента:

1. Осознание проблемы после появления первых симптомов (участвуют родители, окружение ребенка, медицинские работники первичного звена).
2. Обращение к врачу-специалисту или госпитализация в профильное отделение стационара.
3. Своевременная диагностическая верификация.
4. Назначение антиэпилептической терапии.
5. Выбор препаратов первой линии.
6. Использование адекватных схем и доз препаратов первой линии (рациональная терапия).

Оценивались доля пациентов, преодолевших каждый последующий порог, и факторы, ассоциированные с задержкой терапии.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics v.27.0. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов (%) и сравнивались между группами с использованием точного критерия Фишера при минимальном ожидаемом числе <10 либо критерия χ^2 Пирсона при минимальном ожидаемом числе ≥ 10 . Количественная переменная (возраст дебюта ЭС) имела распределение, отличное от нормального, в связи с чем была описана с использованием медианы и интерквартильного размаха, а для межгруппового сравнения применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные характеристики пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

Всего в исследование было включено 130 детей. В 1-ю группу вошло 102 ребенка (диагноз установлен до апреля 2023 г.), во 2-ю группу — 28 детей.

В исследуемой когорте ($n = 130$) мальчиков было 78. У 80 % детей дебют ЭС отмечен в возрасте от 1 до 9 мес. Нарушения развития до дебюта ЭС (энцефалопатия развития) выявлены у 78 % пациентов, регресс после начала ЭС — у 51 %. Исследуемые группы были сопоставимы по основным клинко-демографическим характеристикам ($p > 0,05$).

У всех детей проведена МРТ головного мозга, как минимум однократно, вскоре после установления диагноза СИЭС. Потенциально эпилептогенные изменения по данным МРТ выявлены у 67 % детей. В большинстве случаев это были изменения, обусловленные проблемами перинатального периода (перинатальные инсульты, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, перивентрикулярная лейкомаляция). Пороки развития коры головного мозга отмечены у 10 % детей, или в 15 % случаев среди всех структурных изменений головного мозга по данным МРТ.

Генетическое исследование выполнено у 45 % пациентов. Существенно чаще (79 % случаев против 28 % случаев) генетическое исследование проводилось при отрицательных по данным МРТ вариантах. Каузативные генетические варианты (хромосомные синдромы: трисомия 21-й хромосомы, синдром Эдвардса; мутации, затрагивающие функцию цитоскелета и транспорта белков (мутации генов *DYNC1H1*, *KIF5C*, *PACS2*); мутации с механизмом mTOR (мутации *SPTAN*, *TS-4*, *NF*); варианты лиссэнцефалии (мутации *PAFAH1B1*, *DCX*); хроматин-ремоделирующие мутации *ATRX*) выявлены у 24 детей (18 % всей когорты и 40 % — среди обследованных методом секвенирования нового поколения). Каузативные варианты выявлены примерно с одинаковой частотой (35 %) как при отрицательных, так и при положительных по данным МРТ вариантах.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг сна выполнялся многократно у всех детей, в большинстве случаев исследование проводилось в течение 2–3 ч, с записью сна, использовалось наложение электродов по системе 10/20, с обязательным включением дополнительных миографических дельтовидных электродов.

Гипсаритмия при первичной записи электроэнцефалограммы после дебюта приступов зарегистрирована у 55 % пациентов, причем у половины из них выявлена атипичная гипсаритмия, у 34 % — фокальная или мультифокальная эпилептиформная активность. У 34 детей (это 1/4 общего числа детей!) видеоэлектроэнцефалографический мониторинг впервые был проведен еще до дебюта ЭС. Эпилептиформная активность до дебюта ЭС была выявлена у 27 (79 %) детей.

По результатам обследования у 78 % детей установлен этиологический диагноз, в 22 % случаев причина СИЭС осталась неизвестной.

Этиологическая структура СИЭС у обследованных детей представлена в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Показатель Parameter	Вся когорта, <i>n</i> = 130 Entire cohort, <i>n</i> = 130	1-я группа (до апреля 2023 г.), <i>n</i> = 102 First group (before April 2023), <i>n</i> = 102	2-я группа (после апреля 2023 г.), <i>n</i> = 28 Second group (after April 2023), <i>n</i> = 28	<i>p</i>
Мужской пол, <i>n</i> (%) Male gender, <i>n</i> (%)	78 (60)	61 (59,8)	17 (60,7)	0,93
Дебют эпилептических спазмов, мес, Ме [Q1–Q3] Onset of epileptic spasms, months, Me [Q1–Q3]	6,0 (4,0–8,0)	6,0 (4,0–8,0)	6,0 (3,25–8,0)	0,50
Дебют эпилептических спазмов до 3 мес, <i>n</i> (%) Onset of epileptic spasms before 3 months, <i>n</i> (%)	31 (23,8)	23 (22,5)	8 (28,6)	—
Дебют эпилептических спазмов в 4–6 мес, <i>n</i> (%) Onset of epileptic spasms at 4–6 months, <i>n</i> (%)	52 (40,0)	42 (41,2)	10 (35,7)	—
Дебют эпилептических спазмов в 7–9 мес, <i>n</i> (%) Onset of epileptic spasms at 7–9 months, <i>n</i> (%)	21 (16,2)	16 (15,7)	5 (17,9)	—
Дебют эпилептических спазмов в 10–12 мес, <i>n</i> (%) Onset of epileptic spasms at 10–12 months, <i>n</i> (%)	16 (12,3)	12 (11,8)	4 (14,2)	—
Дебют эпилептических спазмов в 13–18 мес, <i>n</i> (%) Onset of epileptic spasms at 13–18 months, <i>n</i> (%)	9 (6,9)	8 (7,8)	1 (3,6)	—
Дебют эпилептических спазмов после 18 мес, <i>n</i> (%) Onset of epileptic spasms after 18 months, <i>n</i> (%)	1 (0,7)	1 (0,9)	0	—
Отягощенный наследственный анамнез, <i>n</i> (%) Burdened family history, <i>n</i> (%)	10 (7,7)	8 (7,8)	2 (7,1)	1,00
Нарушения развития до дебюта эпилептических спазмов, <i>n</i> (%) Developmental disorders before the onset of epileptic spasms, <i>n</i> (%)	101 (77,7)	79 (77,5)	22 (78,6)	1,00
Регресс после начала эпилептических спазмов, <i>n</i> (%) Regression after the onset of epileptic spasms, <i>n</i> (%)	40/78 (51 %)	31/59 (52,5 %)	9/19 (47,4)	0,79
Потенциально эпилептогенные изменения на томограмме, <i>n</i> (%) Potentially epileptogenic changes on the tomogram, <i>n</i> (%)	87 (66,9)	68 (66,7)	19 (67,8)	1,00
Наличие гипсаритмии (типичной, модифицированной) на первой электроэнцефалограмме от дебюта эпилептических спазмов, <i>n</i> (%) Presence of hypsarrhythmia (typical, modified) on the first electroencephalogram from the onset of epileptic spasms, <i>n</i> (%)	72 (55,4)	51 (50,0)	21 (75)	0,02*

*Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).
*Differences between indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

Из табл. 2 следует, что среди этиологических факторов доминировали сосудистые нарушения (перенесенные перинатальные инсульты) и гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (45 %). На втором месте — генетические или структурно-генетические формы (35 % среди всех обследованных детей). В 22 % случаев уточнить этиологию СИЭС не удалось.

Анализ времени дебюта приступов, сроков обращения к врачу-специалисту, установления диагноза и назначения терапии позволил провести многофакторный анализ маршрута пациента и временных потерь на каждом этапе этого пути.

В целом без деления по группам получилась следующая динамика снижения числа детей, которые получают возможность назначения АРТ в течение 1 мес:

Таблица 2. Этиологическая структура синдрома инфантильных эпилептических спазмов у обследованных детей

Table 2. Etiological structure of infantile epileptic spasms syndrome in the examined children

Этиология Etiology	1-я группа, n/N First group, n/N	Доля, % Proportion, %	2-я группа, n/N Second group, n/N	Доля, % Proportion, %	Всего Total	Доля, % Proportion, %
Доказанная генетическая форма Proven genetic form	13/103	13	4/27	15	17/130	13
из всех, у кого проведено генетическое исследование of all those who have undergone genetic testing	13/44	30	4/12	33	17/56	30 (42 — при добавлении случаев со структурно-генетической этиологией) 30 (42 — when adding cases with structural-genetic etiology)
Структурно-генетическая Structural-genetic	7/103	7	0/28	0	7/130	5
Структурная (пороки развития) Structural (developmental defects)	10/103	10	2/28	7	12	9
Структурная (перинатальные повреждения) Structural (perinatal injuries)	46/103	45	13/28	46	59/130	45
Постинфекционная Post-infectious	2/103	2	3/28	11	5	4
Метаболическая Metabolic	—	—	1/28	3,5	1	1
Неизвестна Unknown	23/103	23	6/28	21	29	22
Сосудистая (болезни мойя-мойя) Vascular (moyamoya disease)	1	1	—	—	1	1

- 1) распознавание ЭС окружением: проходят 79 % ($n = 103$), потеря — 21 % ($n = 27$);
- 2) обращение к врачу-специалисту: проходят 70 % ($n = 91$), потеря — 9 % ($n = 12$);
- 3) своевременная диагностика: проходят 65 % ($n = 85$), потеря — 5 % ($n = 6$);
- 4) назначение любой терапии: проходят 65 % ($n = 85$), потеря — 0 %;
- 5) назначение препаратов первой линии: проходят 47 % ($n = 61$), потеря — 18 % ($n = 23$);
- 6) адекватные схемы и дозы: проходят 26 % ($n = 34$), потеря — 21 % ($n = 27$).

У 39 % детей диагноз не был установлен в течение первого месяца после дебюта ЭС. Своевременную рациональную терапию получили лишь 26 % детей. Наиболее частым этапом задержки являлось игнорирование симптомов окружением ребенка (родители, родственники, медицинские работники первичного

звена), что привело к потере 27 пациентов уже на первом пороге маршрута. Потеря на этом этапе является невосполнимой: шанс своевременной терапии среди данных пациентов полностью упущен. В то же время 34 из 103 пациентов, успешно преодолевших этот порог, смогли получить своевременную терапию.

После обращения к врачу-специалисту диагноз, как правило, устанавливался оперативно, и терапия назначалась всем детям в течение недели, однако препаратами первой линии — лишь в 34 % случаев; в течение месяца — в 70 %. Только 35 % детей получили препарат первой линии в качестве стартовой терапии.

Оценены также отдельные потери времени в каждой группе. При этом сроки для АРТ установлены: как ранняя терапия — для детей, которые смогли получить терапию препаратами первой линии в течение недели после дебюта ЭС; как своевременная терапия — для детей, начало терапии которых не уложилось в срок

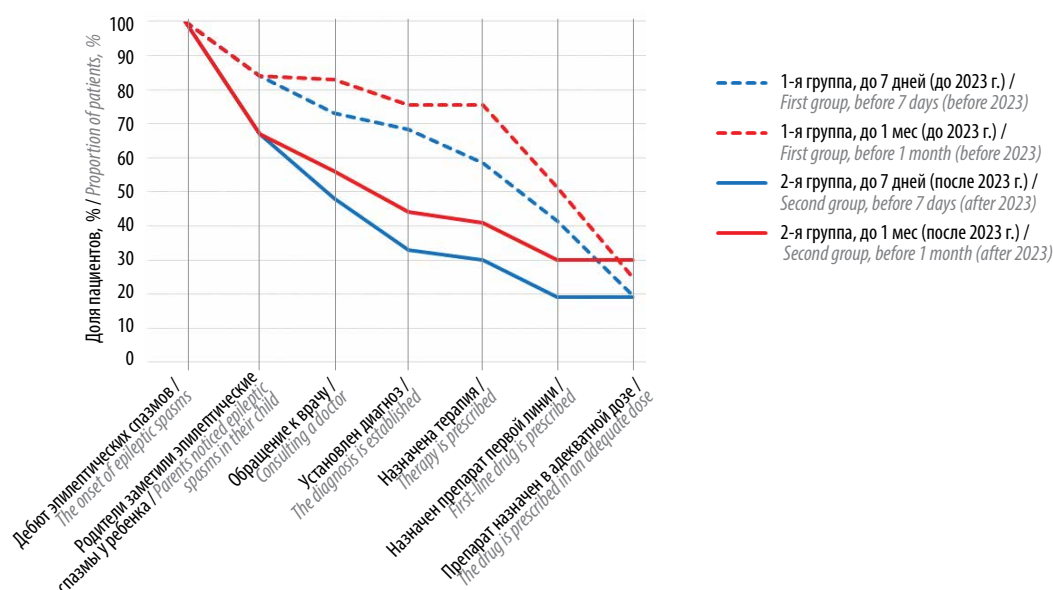


Рис. 1. График причин временной задержки начала терапии у пациентов с синдромом инфантильных эпилептических спазмов до и после 2023 г.

Fig. 1. Graph of reasons for delay in therapy initiation in patients with infantile epileptic spasms syndrome before and after 2023

1 нед, но все же дельта от начала ЭС до инициации лечения не превышала 1 мес.

Данные распределения пациентов по группам представлены на рис. 1.

Первая группа с дебютом до 2023 г. была распределена на 2 подгруппы: с началом АРТ до 7 дней и с началом АРТ до 1 мес с момента развития заболевания. Аналогичным образом были распределены пациенты 2-й группы, у которых СИЭС развился после 2023 г.

Как видно из рис. 1, появление вигабатрина в 2023 г. не привело к автоматическому улучшению АРТ.

Среди пациентов 1-й группы на этапе обращения потеряно для своевременной терапии 17 (16 %) детей. В 2 из этих случаев родители отказывались от лечения и обращения к официальной медицине, «лечили» своих детей гомеопатическими препаратами, в 1 случае — витамином D₃. Родители 2 детей долго не замечали ЭС, считая, что «это нормальное поведение младенца». В остальных случаях они пытались обратить внимание медицинского персонала на спазмы, но не получали адекватной помощи. Далее почти без потерь дети дошли до назначения препаратов первой линии, где снова произошла задержка для 16 % детей; раннюю терапию препаратами первой линии получили 41 % детей, своевременную — 51 %. К сожалению, третья задержка произошла на этапе адекватных схем терапии, и в итоге раннюю адекватную терапию получили только 19,5 % детей, а своевременную — 25 %. Двенадцать детей 1-й группы никогда не получали препараты пер-

вой линии, и ни у кого из них не достигнуто полного результата лечения.

Среди 2-й группы основная потеря времени случилась на самом первом этапе; 33 % детей поздно попали к врачу-специалисту в связи с игнорированием симптомов. Анализ анамнестических данных позволил определить, что почти во всех случаях родителей все же волновали приступы спазмов у ребенка, они обращались к знакомым врачам, к врачу-педиатру, даже к неврологам поликлиники, но их успокаивали, говоря, что «это колики», «это перевозбуждение», «ребенок хочет сесть». В итоге раннюю терапию получили только 19 % детей 2-й группы, своевременную — 30 % детей.

Задержки терапии чаще отмечались у детей с предшествующими нарушениями развития ($p = 0,34$), отсутствием гипсаритмии ($p = 0,09$) и при структурных формах СИЭС ($p = 0,46$), однако статистически значимого влияния этих факторов выявлено не было.

Только 35 % пациентов получили терапию препаратами первой линии действительно в качестве первой линии. У остальных первым препаратом назначен другой антиэпилептический препарат, чаще всего вальпроевая кислота.

Проведена оценка эффективности терапии препаратами первой линии и другими антиэпилептическими препаратами. Оценивался ранний контроль приступов к 14-му дню после начала терапии. Частичный эффект — исчезновение гипсаритмии (или ее замена на фокальную активность), купирование или умень-

шение (на 70 % и более) количества ЭС. Полный эффект — отсутствие ЭС и отсутствие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Данные отражены в табл. 3. Из табл. 3 видно, что назначение препаратов первой линии значительно эффективней, чем лечение препаратами второй линии: 82 % против 13,6 %.

Эффективность лечения снижается до 64 % в случае начала терапии первой линии после назначения других препаратов, но все равно остается значительно выше таковой лечения другими препаратами.

В результате сравнения частоты наступления эффекта (полного или частичного) в зависимости от назначаемого препарата в первую очередь (первая линия против других антиэпилептических препаратов) были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Шансы получить положительный эффект от назначаемого первого препарата, если это был препарат первой линии, были в 12,89 (!) раза выше, чем при назначении другой антиэпилептической терапии в качестве первого препарата (95 % доверительный интервал 5,56–30,44).

Также были проведены оценка эффективности отдельных групп препаратов и ранний контроль эффекта терапии к 14-му дню после назначения. Данные представлены в табл. 4.

Вальпроевая кислота назначалась чаще всех других препаратов, в 4–5 раз чаще, чем любой из препаратов

первой линии. При этом ее эффективность составила всего 6 %.

В результате сравнения частоты наступления эффекта (полного или неполного) в зависимости от назначаемого препарата в первую очередь (первая линия против вальпроевой кислоты) были получены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Шансы получить положительный эффект от назначаемого первого препарата, если это был препарат первой линии, были в 11,667 раза выше, чем при назначении вальпроевой кислоты в качестве первого препарата (95 % доверительный интервал 4,772–28,524).

Среди препаратов первой линии наиболее эффективными были вигабатрин и кортикотропин. Глюкокортикостероиды были менее эффективны (67 %), но они часто назначались в субоптимальных дозах, а при назначении в терапевтических режимах их эффективность также была высокой (79 %).

В процессе лечения у 19,5 % детей ЭС не прекратились, у 15 % после курса терапии сохранилась гипсаритмия, у 31 % детей ЭС прекращались на время, но через какое-то время произошел рецидив, у 48 % — были купированы и более не возвращались. Только у 30 % детей через год после устранения приступов можно было говорить об устойчивой ремиссии. У 60 % детей сформировалась фокальная эпилепсия. Синдром Леннокса—Гасто развился у 9 % детей.

Таблица 3. Эффективность препаратов первой линии в стартовой терапии, при отложенном назначении и эффективность стартовой терапии другими препаратами, %

Table 3. Efficacy of first-line drugs in initial therapy, with delayed administration, and the effectiveness of initial therapy with other drugs, %

Показатель Parameter	1-я группа First group	Ч P	П C	2-я группа Second group	Ч P	П C	Всего Total	Ч P	П C
Назначение препаратов первой линии терапии первым препаратом Prescribing first-line therapy drugs as the first drug	32	75	9	52	75	0	35	75	7
Применение 2 и более препаратов до введения препаратов первой линии Use of two or more drugs before the use of first-line drugs	58	64	0	50	64	0	56	64	0
Назначение других препаратов в первую очередь Prescribing other drugs first	68	21	3	48	7,6	0	64	12	1,6
Комбинированная терапия Combination therapy	47	41	0	59	54	0	52	47	0

Примечание. Ч — частичный эффект: исчезновение гипсаритмии (или ее замена на фокальную активность), купирование или уменьшение (на 70 % и более) количества эпилептических спазмов; П — полный эффект: отсутствие эпилептических спазмов и эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме.

Note. P — partial effect: disappearance of hypsarrhythmia (or its replacement with focal activity), relief or reduction (by 70 % or more) of the number of epileptic spasms; C — complete effect: absence of epileptic spasms and epileptiform activity on the electroencephalogram.

Таблица 4. Очередность терапии и ее эффективность у пациентов с синдромом инфантильных эпилептических спазмов
Table 4. The order of therapy and its effectiveness in patients with infantile epileptic spasms syndrome

Показатель Parameter	Всего пациентов, n Total number of patients, n	Частичный ответ, % Partial response, %	Полный ответ, % Complete response, %
Вигабатрин (назначен первым) Vigabatrin (prescribed first)	17	94	0
Адренокортикотропин (назначен первым) Adrenocorticotropin (prescribed first)	15	60	32
Глюкокортикостероиды (назначены первыми) Glucocorticosteroids (prescribed first)	13	54	0
Вальпроевая кислота (назначена первой) Valproic acid (prescribed first)	65	1	5
Леветирацетам (назначен первым) Levetiracetam (prescribed first)	8	13	0
Топирамат (назначен первым) Topiramate (first prescribed)	1	0	0
Фенобарбитал или клоназепам (назначен первым) Phenobarbital or clonazepam (prescribed first)	6	17	0
Карбамазепин (назначен первым) Carbamazepine (prescribed first)	1	0	0
Всего получили вигабатрин (первой или второй линией терапии) Total received vigabatrin (first or second line therapy)	78	75	5
Доза вигабатрина до 100 мг/кг/сут Vigabatrin dose up to 100 mg/kg/day	17	35	12
Доза вигабатрина 100–150 мг/кг/сут Vigabatrin dose 100–150 mg/kg/day	15	73	0
Доза вигабатрина >150 мг/кг/сут Vigabatrin dose >150 mg/kg/day	19	84	0
Глюкокортикостероиды (первой или второй линией терапии) Glucocorticosteroids (first or second line therapy)	70	65	14
Получали глюкокортикостероиды в высоких/адекватных дозах, соответствующих рекомендациям Received glucocorticosteroids in high/adequate doses, in accordance with recommendations	38	76	3

Обсуждение и выводы

Полученные данные по этиологической структуре СИЭС демонстрируют преобладание случаев перинатального гипоксически-ишемического поражения головного мозга, доля которых составила 45 %. Генетические и структурно-генетические формы выявлены у 35 % детей, прошедших молекулярно-генетическое обследование, и у 18 % — среди всей когорты. На третьем месте по частоте находились формы с неуточненной этиологией — 22 %. Такое распределение в целом соответствует данным крупных современных когортных

исследований. В частности, в работе М. Al-Omari и соавт. (2025) также показано доминирование перинатальных поражений (35 %) при существенном вкладе генетических причин (40 %), а также сопоставимые с полученными нами данные о частоте этиологически неуточненных случаев СИЭС (25 %) [10]. Сопоставимость полученных данных с зарубежными результатами подтверждает репрезентативность исследуемой когорты и отражает универсальные биологические механизмы формирования СИЭС.

Анализ результатов обследования пациентов показал, что генетическое тестирование чаще проводилось у детей с отсутствием каузативных структурных изменений по данным МРТ, что отражает принятую клиническую стратегию углубления диагностического поиска при отрицательных по данным МРТ вариантах. Однако принципиально важным наблюдением стало то, что вероятность выявления каузативных генетических вариантов практически не отличалась при наличии и отсутствии структурных изменений. Данный результат согласуется с данными М. Coleman и соавт. (2025), которые показали, что структурные изменения по данным МРТ не снижают диагностическую ценность генетического исследования [13]. Это наблюдение имеет практическое значение и поддерживает целесообразность более широкого применения молекулярно-генетической диагностики, в том числе у детей со структурными формами СИЭС.

Отдельного внимания заслуживает выявление эпиплептической активности до клинического дебюта ЭС у 27 из 34 детей при проведении электроэнцефалографического исследования. Электроэнцефалография назначалась пациентам, которые входили в группы риска. Эти данные можно соотнести с результатами, полученными Н. Glass и соавт. (2020), согласно которым риск развития СИЭС после неонатальных судорог составляет около 6 %, но может возрастать до 50 % при сочетании длительных судорог, структурных изменений по данным МРТ и нарушений мышечного тонуса к моменту выписки [15]. Наличие электрографических изменений до появления ЭС позволяет рассматривать данных пациентов как группу высокого риска. В связи с этим представляется обоснованным обсуждение возможности более активного мониторинга таких детей, включая проведение видеоелектроэнцефалографии, а в перспективе — рассмотрение концепции превентивной терапии, что требует дальнейших проспективных исследований.

При анализе терапии особое внимание было уделено ранней эффективности лечения, оцениваемой к 14-му дню. Выбор данной конечной точки обусловлен тем, что именно такой подход применялся в ряде ключевых исследований, в том числе в работах J. P. Osborne и соавт. (2022), S. Li и соавт. (2020) [21, 28]. Кроме того, по данным М. Al-Omagi и соавт. (2025), ранний ответ на терапию наиболее тесно коррелирует с долгосрочными исходами [10]. Таким образом, акцент на ранней эффективности терапии представляется клинически и методологически обоснованным.

Важным результатом исследования стало выявление несоответствия между существующей доказательной базой и реальной клинической практикой при выборе стартовой терапии. Наиболее часто в качестве первого препарата назначались вальпроаты, несмотря

на их крайне низкую эффективность — около 6 % в данной когорте, что существенно уступает эффективности препаратов первой линии. Подобная практика ранее описывалась и в других исследованиях и ассоциируется с худшим прогнозом.

На этом фоне пороговый анализ маршрута пациента позволяет интегрировать полученные клинические, диагностические и терапевтические данные в единую системную модель. Показано, что достижение своевременной рациональной терапии является результатом прохождения нескольких последовательных этапов, каждый из которых сопровождается потерей части пациентов. Наиболее значимое «бутылочное горлышко» выявлено на этапе первичного распознавания ЭС окружением ребенка, где было потеряно 27 пациентов. Потери на этом этапе имеют необратимый характер: даже при максимально быстрой реализации всех последующих этапов такие дети уже не могут достичь критериев своевременной терапии. Это подчеркивает кумулятивный эффект ранних задержек и ограниченность возможностей их компенсации на более поздних этапах маршрута.

Вторым критическим этапом маршрута стали выбор стартовой терапии и реализация адекватных схем терапии препаратами первой линии. Даже после успешного прохождения диагностического этапа значительная доля детей не получала терапию первой линии либо получала ее в неадекватных дозах, что снижало вероятность благоприятного исхода. Важно отметить, что риски назначения препаратов первой линии в неадекватных схемах и дозах были более низкими во 2-й группе пациентов. Следует вспомнить, что до апреля 2023 г. только глюкокортикостероидная терапия со всеми ее ограничениями (необходимость госпитализации, невозможность начала курса в ближайшее время после вакцинации, ряд соматических противопоказаний) была доступна врачам. Также по индивидуальному назначению, после проведения консилиумов в городских больницах мог быть назначен вигабатрин, но пациентам приходилось ждать его закупки. После регистрации вигабатрина в апреле 2023 г. возможности назначения адекватной терапии, безусловно, расширились. В частности, абсолютно все дети могут начать терапию вигабатрином в день установления диагноза СИЭС с последующей госпитализацией и оценкой возможности, необходимости и рисков проведения комбинированной терапии с добавлением глюкокортикостероидов. С точки зрения противорецидивного действия М. Kuchenbuch и соавт. (2024) рекомендуют определенную длительность применения вигабатрина, которая должна составлять не менее 24 мес [20].

В целом полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных исследований о повсеместной проблеме отложенного лечения СИЭС, однако подчеркивают, что точки задержки и их вклад в прогноз

зависят от конкретной модели оказания медицинской помощи. Это подтверждает необходимость анализа маршрута пациента в рамках локальных систем здравоохранения и ограничивает возможность прямого переноса зарубежных данных без учета организационных и социальных особенностей.

Учитывая полученные нами данные о важности для всего процесса оказания помощи детям с СИЭС ранних узлов маршрута, в настоящее время планируется создание ресурса с информационной поддержкой родителей и медицинского персонала на уровне первичного звена.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Белоусова Е.Д., Шулякова И.В., Охупкина Т.Г. Гормональная терапия синдрома Веста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2016;116(9–2):61–6. DOI: 10.17116/jnevro20161169261-66
Belousova E.D., Shulyakova I.V., Okhapkina T.G. Hormonal therapy of West syndrome. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special Issues 2016;116(9–2):61–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20161169261-66
2. Дорофеева М.Ю., Маркин А.В., Белоусова Е.Д. Современные международные рекомендации по применению вигабатрина в клинической практике у пациентов с синдромом инфантильных эпилептических спазмов. Вестник эпилептологии 2023;(1):4–11.
Dorofeeva M.Yu., Markin A.V., Belousova E.D. Current international recommendations for the use of vigabatrin in clinical practice in patients with infantile epileptic spasms syndrome. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2023;(1):4–11. (In Russ.).
3. Карлов В.А., Мухин К.Ю., Бурд С.Г. и др. Резолюция заседания экспертного совета Российской противоэпилептической лиги (29 марта 2024 г.). Эпилепсия и пароксизмальные состояния под руководством В.А. Карлова 2024;2(2):25–32. DOI: 10.34707/EpiKar.2024.2.2.003
Karlov V.A., Mukhin K.Yu., Burd S.G. et al. Resolution of the meeting of the expert council of the Russian Anti-Epileptic League (March 29, 2024). Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya pod rukovodstvom V.A. Karlova = Epilepsy and paroxysmal conditions under the leadership of V.A. Karlov 2024; 2(2):25–32. (In Russ.). DOI: 10.34707/EpiKar.2024.2.2.003
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Эпилепсия и эпилептический статус у детей. Клинические рекомендации. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_6.
Ministry of Health of Russia. Epilepsy and Status Epilepticus in Children. Clinical Guidelines. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741_6. (In Russ.).
5. Мухин К.Ю., Белоусова Е.Д., Маркин А.В. Комбинированная терапия синдрома инфантильных эпилептических спазмов, обсуждение протоколов терапии. Вестник эпилептологии 2024;(1):14–25.
Mukhin K.Yu., Belousova E.D., Markin A.V. Combination therapy of infantile epileptic spasms syndrome, discussion of therapy protocols. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2024;(1):14–25. (In Russ.).
6. Охупкина Т.Г., Горьханова З.К., Шулякова И.В. и др. Современные представления о синдроме Веста. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2017;9(2). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090
Okhapkina T.G., Gorchkhanova Z.K., Shulyakova I.V. et al. Modern concepts of West syndrome. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2017;9(2). (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.2.074-090
7. Прыгунова Т.М. Синдром Веста: отдаленные исходы в зависимости от этиологии и лечения (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2018;13(4):53–63. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-53-63
Prygunova T.M. West syndrome: long-term outcomes depending on etiology and treatment (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(4):53–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-4-53-63
8. Abath C.B., Bashiri F.A. et al. Disparities in diagnosis and treatment pathways in infantile epileptic spasms syndrome. Epilepsia 2024;65(1):107–14.
9. Aicardi J., Mumford J.P., Dumas C., Wood S. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. Epilepsia 1996;37:638–42.
10. Al-Omari M.A., Chavez-Castillo M., Miller M.R. et al. Infantile epileptic spasm syndrome: predictors of short- and long-term outcomes. Front Pediatr 2025;13:1606702. DOI: 10.3389/fped.2025.1606702
11. American Academy of Neurology. Practice Guideline: Infantile Spasms. Available at: <https://www.aan.com/Guidelines/Home/GuidelineDetail/551>.
12. Briscoe C., Katayan A., Harini C. et al. Treatment practices for infantile epileptic spasms syndrome: consensus and variation in major pediatric epilepsy centers. Pediatr Neurol 2026;174:46–53. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.10.005
13. Coleman M., Wang M., Snell P. et al. The genetic landscape and classification of infantile epileptic spasms syndrome requiring surgery due to suspected focal brain malformations. Brain Commun 2025;7(1):fcf034. DOI: 10.1093/braincomms/fcaf034
14. Dozières-Puyravel B., Nasser H., Mauvais F.X. et al. Real-life data comparing the efficacy of vigabatrin and oral steroids given sequentially or combined for infantile epileptic spasms syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2023;48:61–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2023.11.009
15. Glass H.C., Grinspan Z.M., Li Y. et al. Risk for infantile spasms after acute symptomatic neonatal seizures. Epilepsia 2020;61(12):2774–84. DOI: 10.1111/epi.16749
16. Hahn J., Park G., Kang H.C. et al. Optimized treatment for infantile spasms: vigabatrin versus prednisolone versus combination therapy. J Clin Med 2019;8(10):1591. DOI: 10.3390/jcm8101591
17. Harini C., Nagarajan E., Bergin A.M. et al. Mortality in infantile spasms: a hospital-based study. Epilepsia 2020;61:702–13. DOI: 10.1111/epi.16468
18. Hussain S.A., Lay J., Cheng E. et al. Recognition of infantile spasms is often delayed: the ASSIST study. J Pediatrics 2017;190:215–21.e1.
19. Jain P., Sahu J.K., Horn P.S. et al. Treatment of children with infantile spasms: a network meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2022;64(11):1330–43. DOI: 10.1111/dmcn.15330
20. Kuchenbuch M., Lo Barco T., Chemaly N. et al. Fifteen years of real-world data on the use of vigabatrin in individuals with infantile epileptic spasms syndrome. Epilepsia 2024;65(2):430–44. DOI: 10.1111/epi.17808
21. Li S., Zhong X., Hong S. et al. Prednisolone/prednisone as adrenocorticotrophic hormone alternative for infantile spasms: a meta-analysis of randomized controlled trials. Dev Med Child Neurol 2020;62(5):575–80. DOI: 10.1111/dmcn.14452

22. Mao L., Kessi M., Peng P. et al. The patterns of response of 11 regimens for infantile spasms. *Sci Rep* 2020;10 (1):11509. DOI: 10.1038/s41598-020-68403-6
23. Moseley B.D., Wirrell E.C., Wong-Kissel L.C., Nickels K. Early onset epilepsy is associated with increased mortality: a population-based study. *Epilepsy Res* 2013;105(3):410–4. DOI: 10.1016/j.eplesyres.2013.03.002
24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in Children, Young People and Adults: NG217. Infantile Spasms Syndrome. 2022–2025. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
25. O'Callaghan F.J., Edwards S.W., Alber F.D. et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment *versus* hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS). *Lancet Neurol* 2017;16(1):33–42. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30294-0
26. O'Callaghan F.J., Lux A.L., Darke K. et al. The effect of lead time to treatment and age of onset on developmental outcome at 4 years in infantile spasms. *Epilepsia* 2011;52(7):1359–64. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03127.x
27. Ontario Epilepsy Guidelines. Infantile Spasms. Available at: <https://ontarioepilepsyguidelines.ca/information-about-infantile-spasms>.
28. Osborne J.P., Edwards S.W., Alber F.D. et al. Prednisolone or tetracosactide depot for infantile epileptic spasms syndrome? A prospective analysis of data embedded within two randomised controlled trials. *Eur J Paediatr Neurol* 2023;42:110–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2022.12.007
29. Ramantani G., Bölsterli B.K., Alber M. et al. Treatment of infantile spasm syndrome: update from the German-speaking society of neuropediatrics. *Neuropediatrics* 2022;53(6):389–401. DOI: 10.1055/a-1909-2977
30. Riikonen R. A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13(1):14–23. DOI: 10.1055/s-2008-1059590
31. Riikonen R. Infantile spasms: outcome in clinical studies. *Pediatric Neurol* 2020;108:54–64. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.015
32. Sahu J.K., Madaan P., Prakash K. The landscape of infantile epileptic spasms syndrome in South Asia. *Lancet Regional Health – Southeast Asia* 2023;12:100170. DOI: 10.1016/j.lanseas.2023.100170
33. Sampaio L.P.B., Henriques-Souza A.M.M., Silveira M.R.M.D. et al. Brazilian experts' consensus on the treatment of infantile epileptic spasm syndrome. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2023;81(9):844–56. DOI: 10.1055/s-0043-1772835
34. Sillanpää M., Riikonen R., Saarinen M.M., Schmidt D. Long-term mortality of patients with West syndrome. *Epilepsia Open* 2016;1(1–2): 61–6. DOI: 10.1002/epi4.12008
35. Tekin Güveli B., Çokar Ö., Dörtcan N. et al. Long-term outcomes in patients with West syndrome: an outpatient clinical study. *Seizure* 2015;25:68–71. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.01.001
36. Vigeveno F., Cilio M.R. Vigabatrin *versus* ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997;38(12):1270–4. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x
37. Xu Z., Gong P., Jiao X. et al. Efficacy of vigabatrin in the treatment of infantile epileptic spasms syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia Open* 2023;8(2):268–77. DOI: 10.1002/epi4.12703
38. Zuberi S.M., Wirrell E., Yozawitz E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63 (6):1349–97. DOI: 10.1111/epi.17239

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Гуменник / E.V. Gumennik: <https://orcid.org/0000-0001-9710-1171>
 А.В. Яценко / A.V. Yatsenko: <https://orcid.org/0009-0004-9434-9672>
 М.Ю. Фомина / M.Yu. Fomina: <https://orcid.org/0009-0002-0537-0660>
 Д.Д. Коростовцев / D.D. Korostovtsev: <https://orcid.org/0009-0003-7770-5439>
 М.В. Ковеленова / M.V. Kovelonova: <https://orcid.org/0009-0004-0924-6178>
 А.В. Маркин / A.V. Markin: <https://orcid.org/0000-0001-9510-4918>
 И.Б. Соснина / I.B. Sosnina: <https://orcid.org/0000-0002-0077-9435>
 Ю.А. Яковлева / Yu.A. Yakovleva: <https://orcid.org/0000-0001-9647-7628>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Клиники неврологии и эпилептологии «Эпиджей». Исследование носило ретроспективный характер.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Clinic of Neurology and Epileptology “Epidzhey”. The study was retrospective.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-44-49>



Повышенный уровень серотонина у детей с расстройствами аутистического спектра: поведенческие проявления и взаимосвязь с иммунной дисфункцией

А.А. Максимова

Медицинская клиника “Verum”; Республика Казахстан, 010000 Астана, ул. Динмухамеда Кунаева, 12/1

Контакты: Александра Александровна Максимова aleksandra-krasn@mail.ru

Цель исследования – подтверждение предположения о том, что высокий уровень серотонина в крови у детей с аутизмом связан с дисфункцией желудочно-кишечного тракта и гиперактивацией иммунной системы.

Материалы и методы. Проанализированы данные 680 детей с диагнозами из категории F84 (расстройства аутистического спектра, включая атипичный аутизм), которые наблюдались в медицинской клинике “Verum” (Республика Казахстан) в период с 15 января 2023 г. по 15 июля 2024 г. Исследование включало оценку уровней серотонина в цельной крови, иммуноглобулина Е и эозинофильного катионного белка.

Результаты и выводы. Результаты оценки подтвердили, что у значительной части детей с аутистическим расстройством наблюдается повышенный уровень серотонина в крови, что согласуется с данными ранее опубликованных исследований. Отмечена связь между высоким уровнем серотонина и поведенческими нарушениями, такими как самоагрессия (аутоагрессия) (щипание, удары по голове, царапание) и моторные стереотипии (повторяющиеся движения). Кроме того, выявлена корреляция между повышенным уровнем серотонина в крови и нарушениями в работе иммунной системы, что проявлялось повышенными уровнями иммуноглобулина Е и эозинофильного катионного белка. Стабилизация функции желудочно-кишечного тракта и иммунной системы приводила к снижению уровня серотонина и уменьшению негативной симптоматики.

Ключевые слова: аутизм, серотонин, иммунная активация, соматическая реабилитация, поведенческое нарушение, гастроэнтерологическая дисфункция

Для цитирования: Максимова А.А. Повышенный уровень серотонина у детей с расстройствами аутистического спектра: поведенческие проявления и взаимосвязь с иммунной дисфункцией. Русский журнал детской неврологии 2026;21(1):44–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-44-49>

Elevated serotonin levels in children with autism spectrum disorders: behavioral manifestations and association with immune dysfunction

A.A. Maksimova

Medical clinic “Verum”; 12/1 Dinmukhamed Kunaeva St., Astana 010000, Republic of Kazakhstan

Contacts: Aleksandra Aleksandrovna Maksimova aleksandra-krasn@mail.ru

Aim. To demonstrate that elevated serotonin levels in children with autism are linked to gastrointestinal dysfunction and hyperactivation of the immune system.

Materials and methods. Over a period of one and a half years (from 15 January 2023 to 15 July 2024) 680 children diagnosed with conditions classified under F84 (autism spectrum disorders, including atypical autism) were analyzed at the “Verum” medical clinic. The study involved the assessment of whole blood serotonin levels, as well as immunological markers such as immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein.

Results and conclusion. The results confirmed that a significant proportion of children with autism exhibited elevated serotonin levels, consistent with findings from previous research. The association between elevated serotonin levels and behavioral disturbances, including self-injurious behaviors (such as pinching, head-banging, and scratching) and motor stereotypies (repetitive movements), was noted. Additionally, a correlation was observed between elevated serotonin and immune system dysfunction, reflected in increased immunoglobulin E and eosinophilic cationic protein levels. Stabilization of the gastrointestinal tract and immune system was associated with a reduction in serotonin levels and an improvement in negative behavioral symptoms.

Keywords: autism, serotonin, immune activation, somatic rehabilitation, behavioral disorder, gastrointestinal dysfunction

For citation: Maksimova A.A. Elevated serotonin levels in children with autism spectrum disorders: behavioral manifestations and association with immune dysfunction. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(1):44–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-44-49>

Введение

Серотонин является одним из наиболее широко распространенных биогенных аминов, играющих ключевую роль в регуляции множества функций: от моторики желудочно-кишечного тракта до формирования поведенческих реакций, сна, эмоций и когнитивных процессов [1]. В контексте аутизма внимание к серотонину обусловлено тем, что у значительной доли пациентов с расстройством аутистического спектра (РАС) наблюдается стойкое повышение уровня серотонина в крови — так называемая гиперсеротонинемия. Впервые это явление было описано еще в 1960-х годах, однако до настоящего времени остаются нерешенными вопросы о причинах, механизмах и клинических последствиях этого феномена.

В ряде работ подчеркивается, что гиперсеротонинемия у детей с аутизмом может быть связана не столько с нейрональной гиперпродукцией, сколько с системными нарушениями метаболизма, иммунной регуляции и состоянием кишечной микрофлоры. Особенно это важно учитывать в свете того, что до 95 % серотонина синтезируется не в головном мозге, а в кишечнике, и именно там происходят основные регуляторные процессы, затрагивающие серотониновый обмен [4, 5]. Исходя из этого, становится актуальным исследование связи между уровнями серотонина, иммунной активацией и поведенческими проявлениями у детей с РАС.

Цель исследования — подтверждение предположения о том, что высокий уровень серотонина в крови у детей с РАС связан с дисфункцией желудочно-кишечного тракта и гиперактивацией иммунной системы.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 15 января 2023 г. по 15 июля 2024 г. на базе медицинской клиники «Verum» (Республика Казахстан). В исследование были включены дети обоих полов в возрасте от 3 до 12 лет, с клиническими диагнозами из категорий:

F84 — РАС; F80 — специфические расстройства развития речи и языка; F90 — гиперкинетическое расстройство [3].

Критерии включения: наличие клинического диагноза из указанных категорий, возраст от 3 до 12 лет, информированное согласие родителей на участие детей в исследовании.

Критерии исключения: отказ от дальнейшего участия в исследовании, несоблюдение условий проведения реабилитационной программы, наличие тяжелых соматических или психических состояний, препятствующих участию.

В исследовании приняли участие 680 детей, из которых 194 пациента с выраженными признаками гиперсеротонинемии и гиперактивации иммунной системы были включены в последующий анализ результатов реабилитационной программы.

Участникам проводились следующие исследования: 1) определение уровня серотонина в цельной крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; 2) определение уровней иммуноглобулина E (immunoglobulin E, IgE) и эозинофильного катионного белка (eosinophil cationic protein, ECP) методом электрохемилюминесцентного анализа; 3) анкетирование родителей, включающее оценку частоты и выраженности эпизодов самоагрессии, двигательных стереотипов, нарушений сна, раздражительности, расстройств пищеварения и сенсорной чувствительности.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statistica 10. Применялись коэффициент корреляции Спирмена (ρ), t -критерий Стьюдента, уровень статистической значимости (p) $< 0,05$.

Для оценки динамики поведенческих нарушений проводилось анкетирование родителей по шкале из 5 симптомов, каждый из которых оценивался в 1 балл при наличии признака. Максимальное количество баллов — 5.

При описании симптомов рассматривались следующие категории:

1. Самоагрессия — эпизоды нанесения себе травм (удары по голове, покусывание и др.).
2. Двигательные стереотипии — повторяющиеся движения (махание руками, раскачивания, бег по кругу и т. п.).
3. Нарушения сна: трудности с засыпанием, частые ночные пробуждения, кошмары.
4. Раздражительность и вспышки агрессии — непредсказуемые эмоциональные реакции на незначительные стимулы.
5. Жалобы на пищеварение: метеоризм, запоры, боли в животе, отказ от приема пищи.

Интерпретация результатов включала следующие градации: 0–1 балл — поведенческие проявления в пределах нормы; 2–3 балла — умеренная выраженность нарушений; 4–5 баллов — значительная выраженность поведенческих проблем.

Анкетирование проводилось до и после курса реабилитационной терапии. Результаты использовались для построения корреляций с лабораторными показателями (уровни серотонина и IgE), а также для оценки эффективности реабилитационной программы.

Результаты

Результаты обследования до начала реабилитационной программы. У 194 (28,5 %) из 680 обследованных детей выявлен уровень серотонина, превышающий нормативные показатели более чем на 30 %. У 126 из них одновременно регистрировалось повышение уровней IgE (в среднем в 1,8 раза от возрастной нормы) и/или ESR, что расценивалось как свидетельство активного воспаления, возможно, аллергического или паразитарного генеза. У 98 % детей этой подгруппы в анамнезе отмечались жалобы на дискомфорт в животе, запоры, вздутие и непереносимость отдельных продуктов [9].

Дети данной подгруппы демонстрировали наиболее выраженные поведенческие клинические нарушения: в 87 % случаев были зарегистрированы эпизоды самоагрессии (удары по голове, укусы, царапины), в 78 % — выраженные двигательные стимулы (стереотипии), в 65 % — ночные страхи и нарушения сна, в 60 % — трудности с переключением внимания и раздражительность [2, 6, 8]. Полученные данные позволили предположить, что гиперсеротонинемия может быть вторичным маркером дезадаптационных процессов в организме, имеющих соматическую природу.

Проведенный клиничко-лабораторный анализ позволил выдвинуть предположение, согласно которому гиперсеротонинемия у детей с аутизмом нередко является не самостоятельным нарушением, а отражением глубинных соматических процессов. Прежде всего,

речь идет о воспалении кишечной стенки, нарушении микробного баланса и активации провоспалительных цитокинов, которые стимулируют синтез и выброс серотонина энтерохромаффинными клетками. Таким образом формируется следующая патогенетическая последовательность: нарушение функции желудочно-кишечного тракта (включая дисбиоз, паразитарные инвазии и гипомоторную дискинезию) приводит к хроническому воспалению низкой степени активности, что, в свою очередь, инициирует иммунную активацию, сопровождающуюся повышением уровня серотонина, последующей дестабилизацией поведенческой регуляции и чрезмерной активацией центральной нервной системы [5, 10].

Описание реабилитационной программы. Программа реабилитации разрабатывалась индивидуально и длилась 4 мес. Ключевыми элементами стали следующие остеопатические и коррекционные методики:

1. Структурная коррекция тела (краниосакральная терапия), а также остеопатическая коррекция, включающая миофасциально-лимфодренажный, лечебный и висцеральный массаж под контролем нейроэнергокартирования (в соответствии с евразийским патентом № 046219). Эти методы были направлены на стабилизацию вегетативной нервной системы и нормализацию мышечного тонуса.
2. Консультация лор-врача, включая посевы на флору и последующую санацию (лечение заболеваний лор-органов в случае выявления воспалительных процессов).
3. «Аутоиммунный протокол питания», минимизирующий потребление глютена, казеина и сахара, с учетом индивидуальной переносимости и биохимических показателей крови.
4. Медикаментозная поддержка, включавшая противопаразитарные средства, гепатопротекторы, желчегонные препараты, пробиотики последнего поколения и натуральные иммуностимуляторы.
5. Нейрометаболическая поддержка, включавшая витамины группы В, омега-3 жирные кислоты, магний, препараты для митохондриальной поддержки (антиоксиданты).

Результаты обследования после курса реабилитации.

Повторное обследование проводилось спустя 4 мес от начала реабилитационного курса и включало повторные лабораторные анализы, анкетирование родителей пациентов и клиническую оценку общего состояния. Оно показало значимые изменения в группе из 194 детей. Динамика клиничко-лабораторных и поведенческих показателей представлена в табл. 1. Наиболее значимые изменения (положительная динамика) были зафиксированы у пациентов, у которых в начальной фазе отмечались наиболее выраженные иммунные «сдвиги» и нарушения поведения.

Таблица 1. Динамика клинико-лабораторных показателей у детей с гиперсеротонинемией до и после курса реабилитации
Table 1. Dynamics of clinical and laboratory parameters in children with hyperserotoninemia before and after the rehabilitation course

Показатель Parameter	До реабилитации (n = 194) Before rehabilitation (n = 194)	После реабилитации (n = 194) After rehabilitation (n = 194)
Средний уровень серотонина, нмоль/л* Average serotonin level, nmol/l*	320	185
Повышенный уровень иммуноглобулина E, % Elevated immunoglobulin E level, %	65	24
Эпизоды самоагрессии, % Episodes of self-aggression, %	87	22
Нарушения сна, % Sleep disorders, %	65	17
Жалобы на нарушение функции желудочно-кишечного тракта, % Complaints about gastrointestinal tract dysfunction, %	98	34

*По данным литературы, референсный диапазон уровня серотонина в цельной крови составляет примерно 180–900 нмоль/л у взрослых; у детей значения могут варьировать в зависимости от возраста и метода определения.
 *According to literature, the reference range for serotonin levels in whole blood is approximately 180–900 nmol/L in adults; in children, values may vary depending on age and the method of determination.

Для оценки связи между поведенческими нарушениями и биохимическими показателями был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена между суммарным баллом по анкете и уровнями серотонина и IgE.

Анализ полученных данных показал, что между суммарной балльной оценкой поведенческих нарушений и уровнем серотонина в крови существует статистически значимая положительная корреляционная связь. Это означает, что по мере увеличения уровня серотонина у ребенка возрастает выраженность поведенческой симптоматики, включая самоагрессию, нарушения сна, двигательные стереотипии и соматические жалобы. Коэффициент корреляции Спирмена (r) составил 0,56 при уровне значимости (p) < 0,01, что свидетельствует о достоверности выявленной зависимости.

Кроме того, выявлена положительная корреляция между балльной оценкой нарушений и концентрацией IgE, отражающей иммунную гиперактивность. В этом случае коэффициент корреляции составил 0,42 при p < 0,05, что также подтверждает наличие связи между выраженностью иммунного ответа и поведенческими проявлениями. Это подтверждает, что выраженность поведенческих симптомов у детей с РАС может быть опосредована биохимическими механизмами, в частности состоянием гиперсеротонинемии и гиперактивации иммунной системы.

Сравнение уровней серотонина и IgE у детей до и после реабилитации представлено на рис. 1, частота встречаемости жалоб на самоагрессию и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта до и после реабилитации — на рис. 2.

У большинства детей, прошедших полный курс реабилитации, наблюдалось уменьшение и нормализация уровня серотонина: у 122 из 194 показатели вернулись в возрастную норму или приблизились к ней. У значительной части пациентов, в частности у 108 детей, параллельно отмечено снижение уровней IgE и ESR, что свидетельствовало об уменьшении выраженности иммунной активации и воспалительного фона.

Клинически изменения представлены уменьшением выраженности поведенческих нарушений. У 87 детей эпизоды самоагрессии прекратились полностью или стали возникать значительно реже и были менее интенсивными. Родители пациентов сообщали о стабилизации эмоционального фона, снижении раздражительности, улучшении коммуникации. У 73 детей улучшилось качество сна, исчезли или значительно уменьшились по частоте эпизоды ночных страхов. Повысилась переносимость сенсорных раздражителей, и улучшилась способность к адаптации в новой обстановке. Наряду с этим у 66 пациентов нормализовалась работа кишечника, улучшился аппетит, исчезли жалобы на боли в животе.

Корреляционный анализ между результатами анкетирования и лабораторными показателями проводился с использованием коэффициента Спирмена. Наиболее выраженные взаимосвязи выявлены между уровнями серотонина и IgE, а также между уровнем серотонина и поведенческой симптоматикой.

Корреляционный анализ подтвердил, что снижение уровня серотонина статистически значимо связа-

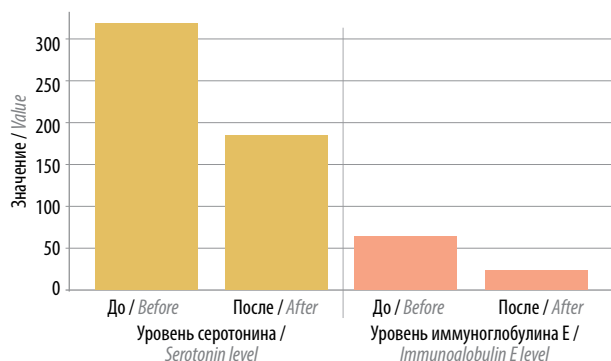


Рис. 1. Уровни серотонина в цельной крови (нмоль/л) и иммуноглобулина E (%) у детей до и после прохождения реабилитационной программы. Отмечается значительное снижение обоих показателей в динамике

Fig. 1. Whole blood serotonin levels (nmol/L) and immunoglobulin E (%) in children before and after the rehabilitation program. A significant decrease in both indicators in dynamics is noted

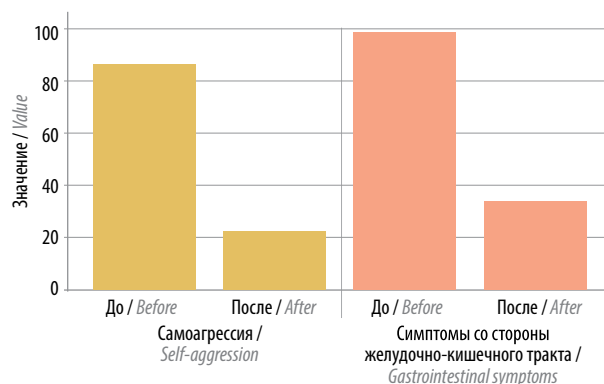


Рис. 2. Частота встречаемости жалоб на самоагрессию (%) и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (%) до и после прохождения реабилитационной программы. Отмечается существенное уменьшение поведенческих и соматических нарушений в динамике

Fig. 2. Frequency of complaints of self-aggression (%) and gastrointestinal symptoms (%) before and after the rehabilitation program. A significant decrease in behavioral and somatic disorders in dynamics is noted

но с регрессом поведенческих симптомов: коэффициент Спирмена составил 0,68 ($p < 0,01$). Снижение уровня ЕСР также достоверно коррелировало с уменьшением моторной расторможенности ($\rho = 0,54$; $p < 0,05$). Эти данные подкрепляют клиническое наблюдение, согласно которому улучшение соматического состояния напрямую отражается на психоэмоциональном профиле ребенка.

Подобные исследования позволяют рассматривать аутизм как системное заболевание, затрагивающее не только мозговую, но и соматическую регуляцию. Иммунные, гастроэнтерологические и метаболические компоненты вносят существенный вклад в клиническую картину РАС.

Напротив, коррекция иммунного фона, санация желудочно-кишечного тракта и улучшение висцеральной регуляции позволяют влиять на ключевые патогенетические звенья заболевания. Гиперсерото-

нинемия в таком контексте не причина, а биомаркер неблагополучия, на который возможно воздействовать [2, 7].

Выводы

Гиперсеротонинемия у детей с РАС может рассматриваться не как изолированное психоневрологическое состояние, а как биомаркер системного воспаления и иммунной активации. Проведенная реабилитационная программа, направленная на восстановление функции желудочно-кишечного тракта, снижение воспаления и гармонизацию иммунного ответа, привела к снижению уровней серотонина и IgE, а также к регрессу ключевых поведенческих нарушений.

Результаты исследования подтверждают необходимость междисциплинарного подхода в диагностике и терапии РАС, включая соматическую, гастроэнтерологическую и иммунную коррекцию.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Воробьева А. Нейроиммунология детского возраста. М.: МИА, 2019. 238 с.
Vorobyova A. Neuroimmunology of Childhood. Moscow: MIA, 2019. 238 p. (In Russ.).
2. Жаркова С.Г., Дегтярева Л.И. Поведенческие нарушения и соматическая патология при аутизме. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(10):28–33.
Zharkova S.G., Degtyareva L.I. Behavioral disorders and somatic pathology in autism. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2021;121(10):28–33. (In Russ.).
3. Клинические рекомендации по диагностике и терапии расстройств аутистического спектра у детей. Под ред. В.В. Ткаченко. М.: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского», 2022.
Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Autism Spectrum Disorders in Children. Ed. by V.V. Tkachenko. Moscow: FGBU "NMITS PN im. V.P. Serbskogo", 2022. (In Russ.).
4. Anderson G. Serotonin in autism spectrum disorder: key role of gut–brain axis. Int Rev Neurobiol 2015;269–87.
5. Coury D.L., Ashwood P., Fasano A. et al. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing

- a research agenda. *Pediatrics* 2012;130(Suppl 2):S160–8.
DOI: 10.1542/peds.2012-0900N
6. Haq A.U., Najmi M.H., Ahmed T. Correlation between serotonin levels and behavioral symptoms in autistic children. *JCPSP* 2020;30(9):897–901.
 7. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943;2:217–50.
 8. Mazefsky C.A., Schreiber D.R., Olino T.M. et al. Neuroendocrine mechanisms and the serotonin system in autism spectrum disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2018; 20(6):1–9.
 9. McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S., Sharp W.G. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(5):872–83. DOI: 10.1542/peds.2013-3995
 10. Walker S.J., Fortunato J., Gonzalez L.G., Krigsman A. Serological and biopsy-based evidence of immune response to dietary proteins in children with autism. *J Neuroimmunology* 2013;254(1–2):178–82.

ORCID автора / ORCID of author

A.A. Максимова / A.A. Maksimova: <https://orcid.org/0000-0002-2149-9256>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике медицинской клиники “Verum” (решение № 2023/17-ЭК от 15.01.2023). Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании и публикацию обезличенных клинических данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the “Verum” medical clinic (decision No. 2023/17-EK dated January 15, 2023). The patients’ parents signed informed consent for their children’s participation in the study and for the publication of anonymized clinical data.

Статья поступила: 28.06.2025. **Принята к публикации:** 07.02.2026. **Опубликована онлайн:** 30.04.2026.

Article submitted: 28.06.2025. **Accepted for publication:** 07.02.2026. **Published online:** 30.04.2026.

Оценка эффективности и безопасности применения микродистрофинзаместительной терапии препаратом деландистроген моксепарвовек у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна в реальной клинической практике

С.В. Михайлова^{1,2}, М.Э. Абдуллина¹, Н.А. Вотякова¹, М.В. Заживихина¹, Е.Л. Усачева¹, Е.Е. Петрайкина¹

¹Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Светлана Витальевна Михайлова svetichvital@mail.ru

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна – тяжелое X-сцепленное наследственное нервно-мышечное заболевание. Оно обусловлено мутациями в гене *DMD*, кодирующем белок дистрофин. Заболевание характеризуется ранним началом мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей, потерей способности к самостоятельной ходьбе с последующим поражением дыхательной и сердечной функций и преждевременной смертью пациентов во II или III декаде жизни.

До недавнего времени пациентам назначали только симптоматическое лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания. В настоящее время появилось несколько патогенетических лекарственных препаратов, направленных на восстановление синтеза белка дистрофина (микродистрофина). Один из них, деландистроген моксепарвовек, представляет собой терапевтическое средство на основе нереплицирующегося рекомбинантного аденоассоциированного вируса AAVhr74.

В статье представлен опыт применения препарата деландистроген моксепарвовек у 17 пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна в возрасте от 5 лет 8 мес до 9 лет 1 мес. Предварительные данные указывают на возможное замедление прогрессирования болезни, что проявляется стабилизацией или улучшением двигательных функций. У всех пациентов применение данного препарата было безопасным, не выявлено серьезных нежелательных явлений, связанных с его применением.

Ключевые слова: деландистроген моксепарвовек, микродистрофин, генная терапия, *DMD*, шкала «Северная звезда», безопасность, эффективность

Для цитирования: Михайлова С.В., Абдуллина М.Э., Вотякова Н.А. и др. Оценка эффективности и безопасности применения микродистрофинзаместительной терапии препаратом деландистроген моксепарвовек у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна в реальной клинической практике. Русский журнал детской неврологии 2026;21(1):50–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-50-60>

Evaluation of the efficacy and safety of microdystrophin replacement therapy with delandistrogene moxeparvovec in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy in real-life clinical practice

S.V. Mikhaylova^{1,2}, M.E. Abdullina¹, N.A. Votyakova¹, M.V. Zazhivikhina¹, E.L. Usacheva¹, E.E. Petraykina¹

¹Russian Children's Clinical Hospital — branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prospekt, Moscow 119571, Russia;

²Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Svetlana Vitalyevna Mikhaylova svetichvital@mail.ru

Progressive Duchenne muscular dystrophy is a severe progressive X-linked hereditary disease caused by mutations in the *DMD* gene encoding the dystrophin protein. The disease is characterized by early onset of muscle weakness in the proximal limbs, loss of the ability to walk independently, followed by damage to respiratory and cardiac functions, and premature death of patients in the second or third decade of life.

Until recently, patients were prescribed only symptomatic treatment aimed at slowing down the progression of the disease. Currently, several pathogenetic drugs have appeared aimed at restoring the synthesis of the dystrophin protein (microdystrophin). One of them, delandistrogen moxparvovec, is gene therapy drug based on a recombinant adeno-associated virus (AAVhr74).

The article presents the experience of using Delandistrogen moxparvovec in 17 patients with Duchenne muscular dystrophy aged 5 years 8 months to 9 years and 1 months. Preliminary data indicate a possible slowdown in the progression of the disease, which is manifested in stabilization or improvement of motor functions. In all patients, the use of this drug was safe, there were no adverse events associated with this therapy.

Keywords: delandistrogene moxeparvec, microdystrophin, gene therapy, *DMD*, North Star Ambulatory Assessment, safety, efficacy

For citation: Mikhaylova S.V., Abdullina M.E., Votyakova N.A. et al. Evaluation of the efficacy and safety of microdystrophin replacement therapy with delandistrogene moxeparvovec in patients with progressive Duchenne muscular dystrophy in real-life clinical practice. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(1):50–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-50-60>

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — тяжелое X-сцепленное наследственное нервно-мышечное заболевание. Оно обусловлено мутациями в гене *DMD*, кодирующем белок дистрофин. Заболевание характеризуется ранним началом мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей, потерей способности к самостоятельной ходьбе с последующим поражением дыхательной и сердечной функций и преждевременной смертью пациентов во II или III декаде жизни [8, 14].

С момента описания болезни (1860-е годы) и открытия гена *DMD* (1986 г.) МДД относили к группе неизлечимых заболеваний. Пациентам назначали только симптоматическое лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания, включавшее применение глюкокортикостероидов, респираторную поддержку, ортопедические вмешательства и мультидисциплинарное комплексное наблюдение [4]. Появление высокотехнологичных молекулярных методов, таких как модификация сплайсинга (исключение конкретного экзона во время процессинга матричной РНК), коррекция трансляции (обход преждевременного стоп-кодона матричной РНК) и генная терапия, открыло новые перспективы в лечении этого прогрессирующего, ранее некурабельного заболевания [5, 15].

Особое внимание в последние годы уделяют генной терапии на основе рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (гААВ), направленной на доставку гена укороченного варианта дистрофина (микродистрофина) в скелетные и сердечные мышцы пациента. Первая генная терапия МДД препаратом деландистроген моксепарвовека (ДМ) была зарегистрирована Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 2023 г. В 2024 г. off-label применение данного препарата стало доступным для пациентов в Российской Федерации в рамках помощи детям с хроническими и жизнеугрожающими заболеваниями за счет средств государственного фонда «Круг добра» [2, 7].

В настоящее время генная терапия является перспективным, но сложным вариантом лечения, что подчеркивает важность мониторинга безопасности и оценки факторов риска.

Цель работы — представить опыт применения генной терапии препаратом ДМ у 17 пациентов с подтвержденной мутацией в гене *DMD*, включая анализ данных по безопасности и эффективности терапии.

Материалы и методы

В статье приведены данные о применении препарата ДМ в Российской детской клинической больни-

це — филиале ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (РДКБ) в период с июля 2024 г. по ноябрь 2025 г.

За указанный период в психоневрологическом отделении для детей с врожденной и наследственной генетической патологией РДКБ была проведена терапия с введением препарата ДМ 17 пациентам мужского пола с подтвержденным диагнозом МДД в возрасте от 5 лет 8 мес до 9 лет 1 мес. Диагноз МДД был подтвержден молекулярно-генетическими методами (мультиплексная лигазозависимая амплификация зондов, полный анализ экзона или генома) в лабораториях Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова, «Генетико», «Геномед» и др.

Терапия назначалась согласно принятым критериям фонда «Круг добра» [2]. Всем пациентам перед выполнением инфузии ДМ было проведено комплексное обследование с целью исключения противопоказаний к проведению терапии. План обследования составлен авторами настоящей публикации с учетом данных инструкции по применению препарата (в Российской Федерации в настоящее время ДМ не зарегистрирован), результатов клинических исследований и установленных правил госпитализации в РДКБ [3, 4, 10–12, 16].

За день до проведения генной терапии всем пациентам была скорректирована терапия глюкокортикоидными препаратами согласно инструкции по применению препарата [13]. Терапия ДМ проводилась однократно

в виде внутривенной инфузии в дозе $1,33 \times 10^{14}$ вирусных частиц на 1 кг массы тела пациента. Введение препарата выполнялось в условиях психоневрологического отделения для детей с врожденной и наследственной генетической патологией, в отдельном боксе, оснащенном кислородом и препаратами для оказания экстренной помощи, под наблюдением врача-реаниматолога, врача-невролога, при мониторинге артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела и общего состояния пациента.

При появлении нежелательных явлений, свидетельствующих об ухудшении состояния, пациенту могла быть сразу оказана экстренная медицинская помощь врачом-реаниматологом, и при необходимости пациент мог быть переведен в реанимационное отделение учреждения для дальнейшего наблюдения. Контроль безопасности терапии включал круглосуточное наблюдение за пациентом в условиях отделения в течение 7–10 дней с последующей оценкой показателей биохимического анализа крови согласно единому плану (табл. 1), основанному на инструкции по применению ДМ и данных клинических исследований [3, 9–11, 13, 16]. Эффективность терапии оценивали по шкале «Северная звезда» (North Star Ambulatory Assessment, NSAA) и временным функциональным тестам (тест 6-минутной ходьбы и оценка времени подъема с пола) до генотерапии и через 3, 6 и 12 мес после ее проведения [1]. Для статистической обработки данных и выполнения расчетов применялись программные продукты IBM SPSS Statistics 23.1.

Таблица 1. План мониторинга состояния пациента с мышечной дистрофией Дюшенна после проведения терапии препаратом деландистроген моксепарвовек

Table 1. Monitoring plan for a patient with Duchenne muscular dystrophy after treatment with delandistrogene moxeparvovec

Обязательный биохимический показатель Mandatory biochemical parameter	Длительность наблюдения (согласно инструкции по применению препарата) Duration of observation (according to the instructions for use of the drug)	Дополнительно к инструкции Additional to the instructions	Частота контроля Control frequency
Общий билирубин Total bilirubin	3 мес 3 months	—	Еженедельно Weekly
Гамма-глутамилтранспептидаза Gamma-glutamyl transpeptidase	3 мес 3 months	—	
Мочевина Urea	—	3 мес 3 months	
Аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase	—	3 мес 3 months	
Креатинфосфокиназа Creatine phosphokinase	—	3 мес 3 months	

Окончание табл. 1
End of table 1

Обязательный биохимический показатель Mandatory biochemical parameter	Длительность наблюдения (согласно инструкции по применению препарата) Duration of observation (according to the instructions for use of the drug)	Дополнительно к инструкции Additional to the instructions	Частота контроля Control frequency
Количество тромбоцитов Platelet count	2 нед 2 weeks	1 мес 1 months	
Тропонин I Troponin I	1 мес 1 months	—	
Общий анализ крови Complete blood count	—	1 мес 1 months	
Лактатдегидрогеназа Lactate dehydrogenase	—	1 мес 1 months	
Креатинин Creatinine	—	1 мес 1 months	

Результаты

Под нашим наблюдением находилось 17 пациентов мужского пола с подтвержденным диагнозом МДД (рис. 1).

Наиболее распространенными абберациями у наших пациентов были 3 варианта мутации гена *DMD*: делеции одного или нескольких экзонов, реже — дупликации или точечные мутации, что совпадает с данными литературы [6].

Медианный возраст проведения терапии препаратом ДМ составил 63 мес с диапазоном от 50 до 103 мес, что соответствует принятым критериям фонда «Круг

добра». Эти критерии основаны на результатах завершенных зарубежных клинических исследований по эффективности и безопасности применения препарата ДМ (рис. 2) [2, 9].

Длительность периода наблюдения в нашей когорте варьировала в пределах от 0 до 13 мес; медианный период наблюдения составил 7 мес (рис. 3). Несмотря на короткий временной промежуток наблюдения за пациентами, мы получили достаточно обнадеживающие результаты лечения МДД у детей.

Всем пациентам проводился тщательный мониторинг клинического состояния и наиболее значимых

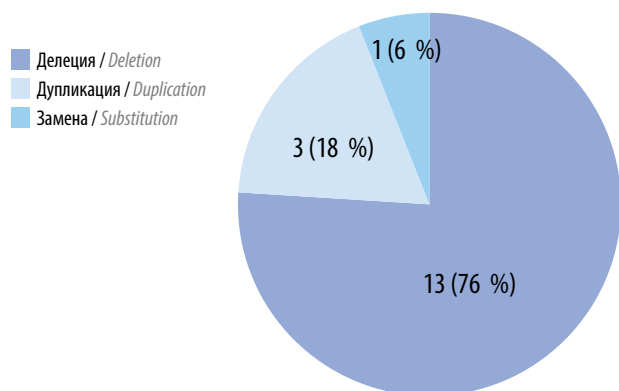


Рис. 1. Варианты патогенных мутаций у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Fig. 1. Pathogenic mutation variants in patients with Duchenne muscular dystrophy

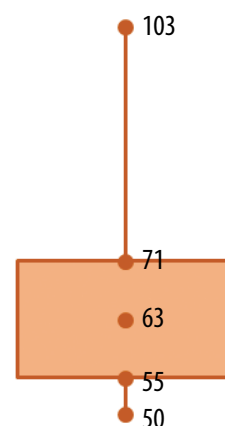


Рис. 2. Возраст проведения генозаместительной терапии, мес
Fig. 2. Age at which gene replacement therapy was performed, months

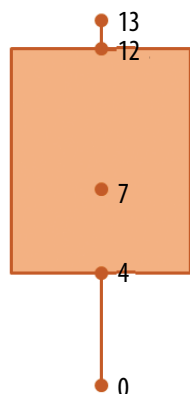


Рис. 3. Длительность наблюдения за пациентами, получившими генозаместительную терапию препаратом деландистроген моксепарвовек, мес

Fig. 3. Duration of observation of patients who received gene replacement therapy with the drug delandistrogene moxeparvovec, months

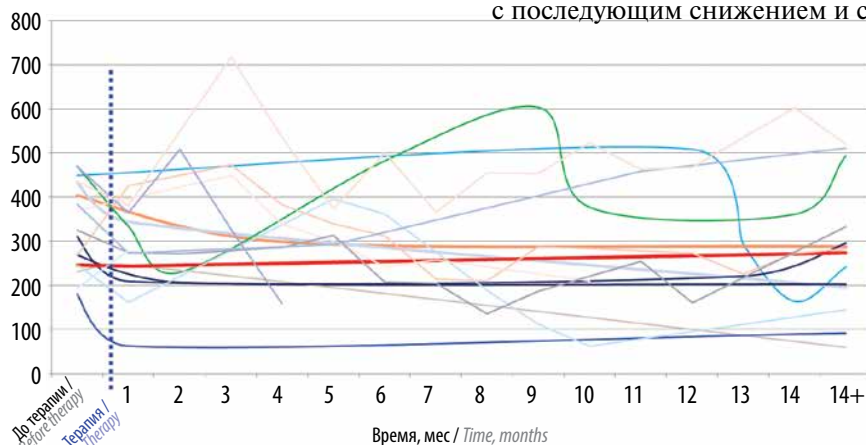


Рис. 4. Динамика уровня аланинаминотрансферазы у 17 пациентов после терапии препаратом деландистроген моксепарвовек в течение периода наблюдения

Fig. 4. Dynamics of alanine aminotransferase levels in 17 patients after therapy with the drug delandistrogene moxeparvovec during the observation period

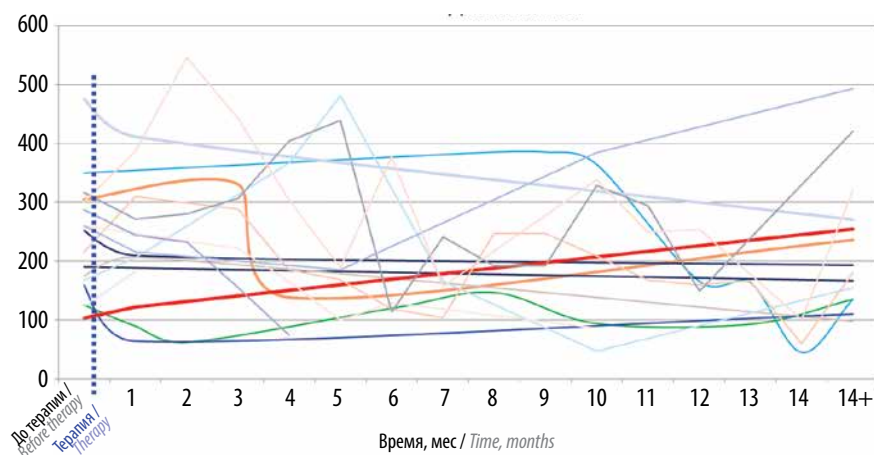


Рис. 5. Динамика уровня аспартатаминотрансферазы после терапии препаратом деландистроген моксепарвовек

Fig. 5. Dynamics of aspartate aminotransferase levels after therapy with the drug delandistrogene moxeparvovec

показателей, включающих уровни печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы (КФК), тропонина I (см. табл. 1).

После введения препарата у части пациентов отмечалось транзиторное повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в ранние сроки наблюдения (рис. 4). В дальнейшем у большинства пациентов показатели уровня АЛТ снижались или стабилизировались. Стойкого прогрессирующего повышения уровня АЛТ, требующего изменения тактики ведения, не отмечено.

Уровень аспартатаминотрансферазы демонстрировал индивидуальную вариабельность с тенденцией к транзиторному повышению в первые недели после введения препарата (рис. 5). В последующем у большинства пациентов наблюдалась стабилизация показателя без признаков нарастающей гепатотоксичности.

В ранние сроки после терапии у ряда пациентов отмечалось повышение уровня лактатдегидрогеназы с последующим снижением и стабилизацией показателя.

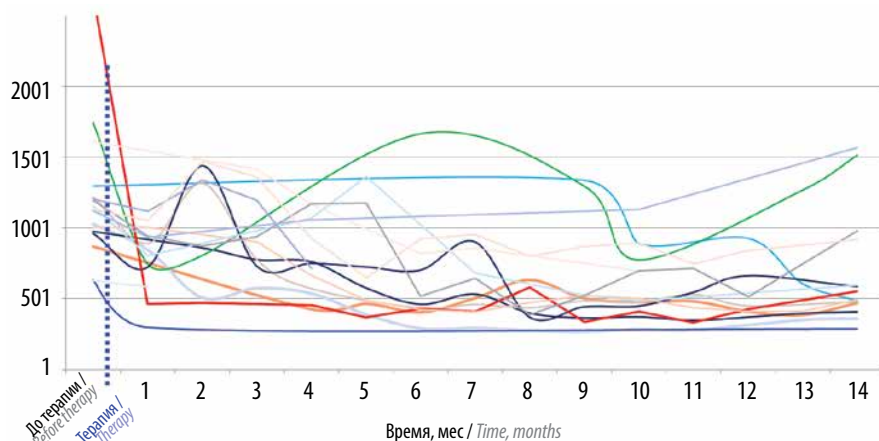


Рис. 6. Динамика уровня лактатдегидрогеназы у 17 пациентов после терапии препаратом деландистроген моксепарвовек
Fig. 6. Dynamics of lactate dehydrogenase levels in 17 patients after therapy with the drug delandistrogene moxeparovvec

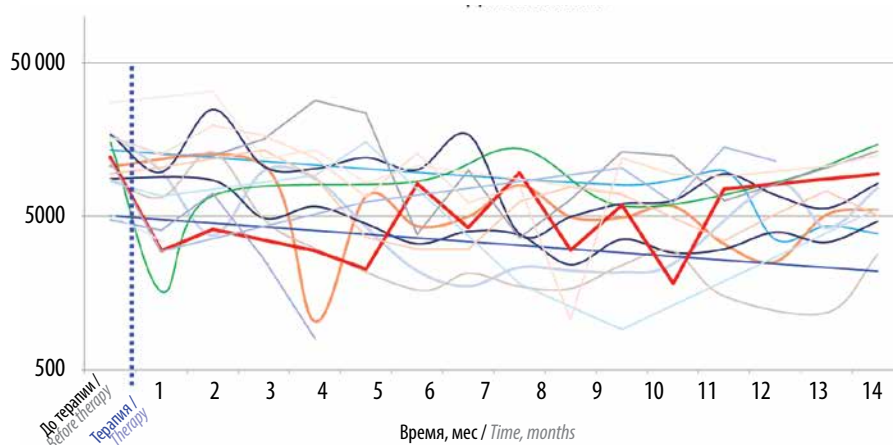


Рис. 7. Динамика уровня креатинфосфокиназы у 17 пациентов после терапии препаратом деландистроген моксепарвовек
Fig. 7. Dynamics of creatine phosphokinase levels in 17 patients after therapy with the drug delandistrogene moxeparovvec

теля (рис. 6). Выраженной тенденции к длительному нарастанию уровня лактатдегидрогеназы в процессе наблюдения не выявлено.

Уровень КФК характеризовался выраженной индивидуальной вариабельностью, что соответствует особенностям течения МДД (рис. 7). На фоне терапии не выявлено устойчивого повышения уровня КФК, что указывает на отсутствие усиления мышечного повреждения.

Наиболее выраженные изменения лабораторных показателей наблюдались в первые недели после терапии (рис. 8). В последующие сроки показатели демонстрировали тенденцию к снижению или стабилизации. Одновременного стойкого повышения всех маркеров, указывающего на системное токсическое воздействие, не выявлено.

Повышение уровня тропонина I было зарегистрировано у части пациентов и носило транзиторный характер (рис. 9). Эпизоды повышения наблюдались преимущественно в ранние сроки после терапии и не сопровождалось клиническими признаками поражения миокарда.

Всем нашим пациентам была проведена оценка по шкале NSAA и временным функциональным тестам (тест 6-минутной ходьбы и оценка времени подъема с пола) до терапии и через 3, 6 и 12 мес.

Динамика среднего балла по шкале NSAA приведена на рис. 10.

Для оценки значимости динамики показателей применялся тест Вилкоксона для парных выборок* (табл. 2).

*Обоснование применения теста можно найти на сайте: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/wilcoxon-signed-rank-test-using-spss-statistics.php>.

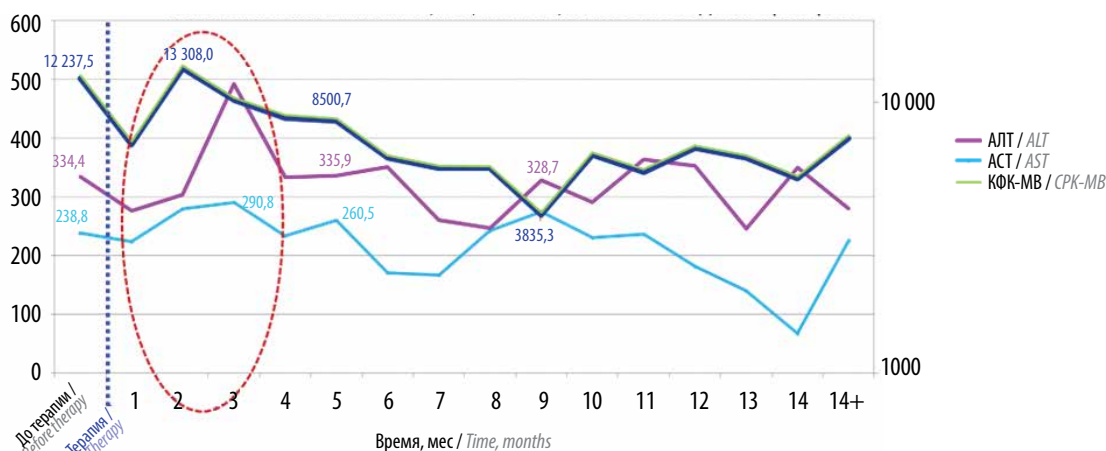


Рис. 8. Изменение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) после терапии препаратом деландистроген моксепарвовек у 17 пациентов. Наиболее выраженные изменения указаны красным овалом

Fig. 8. Changes in the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) and creatine phosphokinase after therapy with the drug delandistrogene moxeparvovec in 17 patients. The most pronounced changes are indicated by a red oval

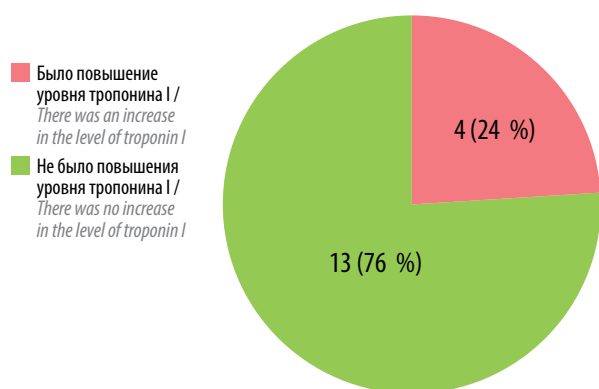


Рис. 9. Динамика уровня тропонина I после терапии препаратом деландистроген моксепарвовек в течение периода наблюдения

Fig. 9. Dynamics of troponin I levels after therapy with the drug delandistrogene moxeparvovec during the observation period

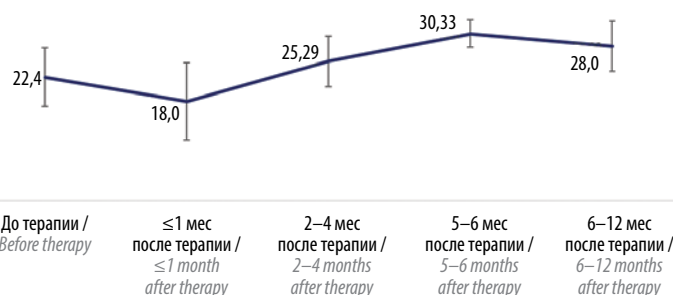


Рис. 10. Динамика среднего балла по шкале «Северная звезда»

Fig. 10. Dynamics of the average score on the North Star Ambulatory Assessment

Таблица 2. Тест Вилкоксона для парных выборок у 17 пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна

Table 2. Wilcoxon test for paired samples in 17 patients with Duchenne muscular dystrophy

Данные статистической обработки Statistical processing data	Все пациен- ты All patients	Повреждение экзо- нов середины гена Damage to exons in the middle of the gene	Делеция экзонов Exon deletion
Параметр значимости Z Z significance parameter	-1,898b	-2,023b	-1,802b
Асимптотическая значимость (двусторонняя) Asymptotic significance (two-sided)	0,058	0,043	0,072

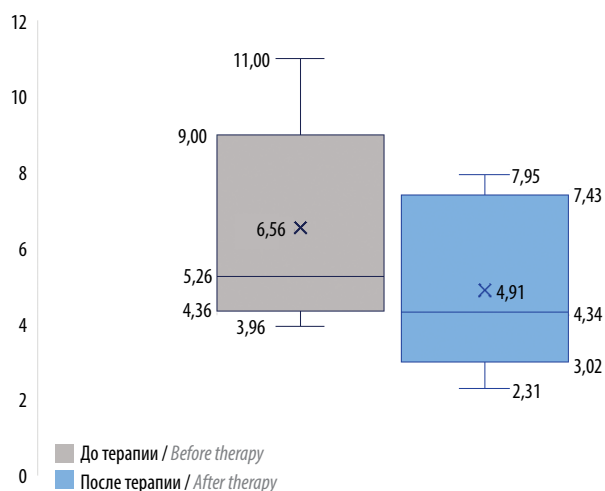


Рис. 11. Изменение времени вставания с пола после терапии препаратом деландистроген моксепарвовек, с

Fig. 11. Change in time to rise from the floor test after therapy with the drug delandistrogen moxeparvovec, sec

В подгруппе пациентов с повреждением экзонов в середине гена выявлено статистически значимое улучшение; в общей группе отмечена тенденция к улучшению показателей. Для всех пациентов можно говорить о значимости на уровне тенденции $p = 0,058$.

В целом после проведения терапии у большинства пациентов отмечалась положительная динамика или стабилизация функционального состояния по шкале NSAA.

На фоне терапии отмечено уменьшение времени подъема с пола (рис. 11). В среднем показатель сни-

зился на 1,65 с, при этом все распределение значений сместилось в сторону меньших временных показателей, что отражает улучшение моторной функции.

У пациентов с делецией гена отмечено значимое уменьшение минимального времени вставания с пола после терапии на 1,7 с (табл. 3).

Для оценки безопасности терапии ДМ нами была проведена оценка нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получивших препарат (табл. 4).

У 11 (64,7 %) пациентов за год наблюдения после терапии не было зафиксировано НЯ. У 4 (23,5 %) пациентов отмечалось однократное повышение уровня тропонина I: у 2 пациентов – в первые 4 нед после введения ДМ, у 1 пациента – на временном отрезке от 2 нед до 2 мес, у 1 пациента – между 3 и 6 мес после введения препарата. За пределами полугода от введения препарата повышение уровня тропонина I не наблюдалось. У 2 (11,8 %) пациентов отмечались рвота и диарея. Таким образом, у 64,7 % пациентов не были зарегистрированы НЯ, ассоциированные с терапией, за год наблюдения, у 35,3 % НЯ отмечались. Отсутствовали значимые различия между группами с разными локализациями экзонного поражения и группами с разными типами мутации.

Обсуждение

Проведенный анализ результатов показывает опыт применения генной терапии препаратом ДМ у 17 пациентов с МДД в возрасте от 5 лет 8 мес до 9 лет 1 мес. Международные исследования включали в основном детей 4–7 лет, средний возраст включения – 5 лет [7]. Результаты подтверждают, что данная терапия обладает

Таблица 3. Динамика результатов теста вставания с пола в зависимости от расположения генетического дефекта в гене DMD

Table 3. Dynamics of the results of rise from floor test depending on the location of the genetic defect in the DMD gene

Параметр статистической значимости Statistical significance parameter	Все All			Середина гена Middle of the gene			Делеция гена Gene deletion		
	Среднее после, с – среднее до, с Average after, sec – average before, sec	Максимум после, с – максимум до, с Maximum after, sec – maximum before, sec	Минимум после, с – минимум до, с Minimum after, sec – minimum before, sec	Среднее после, с – среднее до, с Average after, sec – average before, sec	Максимум после, с – максимум до, с Maximum after, sec – maximum before, sec	Минимум после, с – минимум до, с Minimum after, sec – minimum before, sec	Среднее после, с – среднее до, с Average after, sec – average before, sec	Максимум после, с – максимум до, с Maximum after, sec – maximum before, sec	Минимум после, с – минимум до, с Minimum after, sec – minimum before, sec
Параметр значимости Z Z significance parameter	–1,352b	–1,014b	–1,690b	–1,069b	–1,535b	–1,604b	–1,753b	–1,483b	–2,023b

Окончание табл. 3
End of table 3

Параметр статистической значимости Statistical significance parameter	Все All			Середина гена Middle of the gene			Делеция гена Gene deletion		
Критерий Вилкоксона для парных выборок Wilcoxon test for paired samples	Среднее после, с – среднее до, с Average after, sec – average before, sec	Максимум после, с – максимум до, с Maximum after, sec – maximum before, sec	Минимум после, с – минимум до, с Minimum after, sec – minimum before, sec	Среднее после, с – среднее до, с Average after, sec – average before, sec	Максимум после, с – максимум до, с Maximum after, sec – maximum before, sec	Минимум после, с – минимум до, с Minimum after, sec – minimum before, sec	Среднее после, с – среднее до, с Average after, sec – average before, sec	Максимум после, с – максимум до, с Maximum after, sec – maximum before, sec	Минимум после, с – минимум до, с Minimum after, sec – minimum before, sec
Асимптотическая значимость (двусторонняя) Asymptotic significance (two-sided)	0,176	0,310	0,091	0,285	0,593	0,109	0,080	0,138	0,043

Таблица 4. Частота и структура нежелательных явлений, зарегистрированных в течение года наблюдения после терапии препаратом деландистроген моксепарвовек, %

Table 4. Frequency and structure of adverse events recorded during the year of observation after therapy with the drug delandistrogene moxeparvovec, %

Показатель Parameter		Всего Total	Экзон Exon				Тип мутации Тип мутации		
			Конец End	Начало Beginning	Нет данных No data	Середина Middle	Делеция Deletion	Дупликация Duplication	Замена Substitution
Нежелательные явления подробно Adverse events in detail	Норма Normal	64,7	50,0	66,7	33,3	77,8	69,2	33,3	100
	Повышение уровня тропонина I Increase in troponin I levels	23,5	50,0	—	33,3	22,2	23,1	33,3	—
	Рвота, диарея Vomiting, diarrhea	11,8	0	33,3	33,3	0	7,7	33,3	—
Нежелательные явления наблюдались или нет Adverse events were observed or not	Наблюдались Observed	35,3	50,0	66,7	50,0	22,2	30,8	66,7	—
	Не наблюдались Not observed	64,7	50,0	33,3	50,0	77,8	69,2	33,3	100
Повышение уровня тропонина I за все время наблюдения после терапии Increase in troponin I levels throughout the entire observation period after therapy	Выше нормы Above normal	23,5	50,0	—	33,3	22,2	23,1	33,3	—
	Норма Normal	76,5	50,0	100	66,7	77,8	76,9	66,7	100
Всего Total		17	2	3	3	9	13	3	1

приемлемым профилем безопасности и потенциальной эффективностью, что согласуется с результатами международных клинических исследований [7, 9, 11].

Как и по результатам проведенных зарубежных исследований, самая частая мутация, отмеченная среди наших пациентов, — крупные делеции, затем — дупликации; точечные/интронные замены, по результатам зарубежных исследований, встречаются реже, что совпадает с нашими данными [7].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что лабораторные изменения, наблюдаемые после терапии ДМ, не оказывают отрицательного влияния на функциональные исходы у пациентов с МДД.

Наиболее частым лабораторным отклонением являлось транзиторное повышение уровня тропонина I, выявленное у 23,5 % пациентов. Указанные изменения носили временный характер, не сопровождалось клиническими признаками поражения сердечной мышцы и не ассоциировались с ухудшением функциональных показателей. Аналогичные наблюдения описаны в зарубежных клинических исследованиях системной AAV-опосредованной генной терапии, где повышение уровня тропонина I рассматривается как лабораторный феномен раннего посттерапевтического периода при отсутствии клинической симптоматики [11, 12].

Отсутствие эпизодов повышения уровня тропонина I в более поздние сроки наблюдения совпадало с сохранением или дальнейшим улучшением двигательных функций, что также соответствует данным международных программ длительного наблюдения после генной терапии [9, 13].

Колебания уровней печеночных ферментов (АЛТ и аспартатаминотрансферазы), выявленные у части пациентов, не достигали клинически значимых цифр и не требовали изменения тактики ведения. В зарубежных исследованиях подчеркивается, что умеренное транзиторное повышение уровней трансаминаз после AAV-введения является ожидаемым и, как правило, не связано с клинически значимой гепатотоксичностью при условии динамического контроля [13].

Вариабельность уровня КФК, выявленная в нашем исследовании, отражала особенности течения основно-

го заболевания и не была признаком прогрессирования мышечного повреждения на фоне терапии. Ранее показано, что уровень КФК у пациентов с МДД обладает ограниченной прогностической значимостью при оценке функционального ответа на генную терапию [9].

Отдельный анализ подгрупп пациентов с различными локализациями экзонного поражения и различными типами мутации показал, что функциональное улучшение, выявленное у пациентов с повреждением в середине экзона, не сопровождалось ухудшением лабораторных показателей. Это согласуется с зарубежными данными, свидетельствующими о сопоставимом профиле безопасности микродистрофиновой генной терапии в различных молекулярно-генетических подгруппах [9].

Таким образом, представленные данные подтверждают, что лабораторные изменения, возникающие после терапии препаратом ДМ, носят контролируемый и ограниченный по времени характер и не препятствуют достижению клинически значимых функциональных эффектов. Полученные результаты дополняют международный опыт применения AAV-опосредованной генной терапии и расширяют отечественные данные по оценке ее эффективности и безопасности у пациентов с МДД.

Выводы

После проведенного наблюдения на большом числе пациентов с МДД в возрасте от 5 лет 8 мес до 9 лет 1 мес показано, что генная терапия препаратом ДМ достаточно безопасна, НЯ обратимы и не требуют серьезных медикаментозных вмешательств. Предварительные данные указывают на возможное замедление прогрессирования болезни, что проявляется стабилизацией или улучшением двигательных функций у пациентов.

Для оценки устойчивости терапевтического эффекта, снижения риска развития отдаленных осложнений генной терапии требуется продолжить наблюдение на более широкой выборке пациентов.

Таким образом, генная терапия открывает новые перспективы в лечении МДД, но требует длительного и мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». Дети. 2023. Clinical Guidelines “Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy”. Children. 2023. (In Russ.).
2. Перечень категорий фонда «Круг добра». Доступно по: <https://фондкругдобра.рф/перечни/>. List of categories of the “Circle of Goodness” Foundation. Available at: <https://фондкругдобра.рф/перечни/>. (In Russ.).
3. Приложение 2 к приказу РДКБ-филиал от 18.07.2023 № 221 «Памятка пациенту «Документы и результаты исследований, необходимые при плановой госпитализации ребенка в РДКБ в педиатрические отделения». Appendix 2 to the order of the Russian Children’s Clinical Hospital-branch dated July 18, 2023 No. 221 “Patient information sheet “Documents and test results required for planned hospitalization of a child in the Russian Children’s Clinical Hospital in the pediatric departments”. (In Russ.).

4. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3. Erratum in: *Lancet Neurol* 2018;17(6):495. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30125-X
5. Braun S. Duchenne muscular dystrophy, one of the most complicated diseases for gene therapy Braun. *J Transl Genet Genom* 2025;9:35–47. DOI: 10.20517/jtgg.2024.79
6. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(13). DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
7. FDA Center for Biologics Evaluation and Research. Biologics License Application (BLA) Review for SRP-9001 (Elevidys), 2023.
8. Mah J.K., Korngut L., Dykeman J. et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy *Neuromuscul Disord* 2014;24(6):482–91. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.03.008
9. Mendell J.R., Muntoni F., McDonald C.M. et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. *Nat Med* 2025;31:332–41.
10. Mendell J.R., Sahenk Z., Lehman K.J. et al. Long-term safety and functional outcomes of delandistrogene moxeparovec gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy: a phase 1/2a nonrandomized trial. *Muscle Nerve* 2023. DOI: 10.1002/mus.27955
11. Mendell J.R., Shieh P.B., McDonald C.M. et al. Expression of SRP-9001 dystrophin and stabilization of motor function up to 2 years post-treatment with delandistrogene moxeparovec gene therapy in individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1167762. DOI: 10.3389/fcell.2023.1167762
12. Piepho A.B., Lowe J., Cumby L.R. et al. Micro-dystrophin gene therapy demonstrates long-term cardiac efficacy in a severe Duchenne muscular dystrophy model. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2023;28:344–54. DOI: 10.1016/j.omtm.2023.02.001
13. Product Information. GCC June 2024 Elevidys Council of Arab Health Ministers, Union of Arab Pharmacists.
14. Ryder S., Leadley R.M., Armstrong N. et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):79. DOI: 10.1186/s13023-017-0631-3
15. Takeda Sh., Clemens P.R., Hoffman E.P. Exon-skipping in Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscul Dis* 2021;8(Suppl 2): 343–58. DOI: 10.3233/JND-210682
16. Zaidman C.M., Proud C.M., McDonald C.M. et al. Delandistrogene moxeparovec gene therapy in ambulatory patients (aged ≥4 to <8 years) with Duchenne muscular dystrophy: 1-year interim results from study SRP-9001-103 (ENDEAVOR). *Ann Neurol* 2023;94(5):955–68. DOI: 10.1002/ana.26755

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Михайлова / S.V. Mikhaylova: <https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>
 М.Э. Абдуллина / M.E. Abdullina: <https://orcid.org/0009-0006-3602-3126>
 Н.А. Вотякова / N.A. Votyakova: <https://orcid.org/0009-0007-4734-6526>
 М.В. Заживихина / M.V. Zazhivikhina: <https://orcid.org/0000-0002-7595-9860>
 Е.Л. Усачева / E.L. Usacheva: <https://orcid.org/0009-0009-5259-6655>
 Е.Е. Петряйкина / E.E. Petryaykina: <https://orcid.org/0000-0002-8520-2378>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Российской детской клинической больницы — филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Russian Children's Clinical Hospital — branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 05.02.2025. **Принята к публикации:** 05.03.2026. **Опубликована онлайн:** 30.04.2026.
Article submitted: 05.02.2025. **Accepted for publication:** 05.03.2026. **Published online:** 30.04.2026.

проявлений при подозрении на абсансную или фокальную эпилепсию поможет уменьшить количество диагностических ошибок. Данные электроэнцефалографии являются ключевым инструментом дифференциальной диагностики, так как по одной лишь клинической картине невозможно дифференцировать подобные состоя-

ния, а также большинство пароксизмов, ассоциированных с нарушением сознания и остановкой активности. Без электрофизиологического подтверждения высок риск гипердиагностики эпилепсии, необоснованного назначения или усиления противосудорожной терапии и, как следствие, развития ятрогенных осложнений.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Дёмин Д.Б., Посткотинова Л.В. Значимость уровня гипоксии в изменениях электроэнцефалограммы при длительной гипервентиляции у человека. Журнал медико-биологических исследований 2017;5(3) 24–32.
Demin D.B., Postkotinova L.V. Significance of the level of hypocapnia in changes in the electroencephalogram during prolonged hyperventilation in humans. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research 2017;5(3) 24–32. (In Russ.).
2. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Юношеская абсансная эпилепсия. В кн.: Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 610–698.
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Kholin A.A. Juvenile absence epilepsy. In: Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 1. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. Pp. 610–698. (In Russ.).
3. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Структурная височная эпилепсия. В кн.: Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии Т. 1. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 502–522.
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Kholin A.A. Structural temporal epilepsy. In: Epilepsy. Atlas of Electroclinical Diagnostics and Therapy. Vol. 1. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. Pp. 502–522. (In Russ.).
4. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Барлетова Е.И. Эпилептические ауры: клинические характеристики и топическое значение. М.: ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова, 2011. С. 9, 10.
Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Barletova E.I. Epileptic auras: clinical characteristics and topical significance. Moscow: GOU VPO RGMU im. N.I. Pirogova, 2011. Pp. 9, 10. (In Russ.).
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 5-е изд. М.: Бином, 2020. С. 146–323.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical electroencephalographic diagnosis and therapy. In: Epileptic Syndromes. Diagnostics and Therapy. 5th edn. Moscow: Binom, 2020. Pp. 146–323. (In Russ.).
6. Barker A., Ng J., Rittey C.D. et al. Outcome of children with hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slow activity with altered awareness. Dev Med Child Neurol 2012;54(11):1001–5. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2012.04337.x
7. Berg A.T., Shinnar S., Levy S.R. et al. How well can epilepsy syndromes be identified at diagnosis? A reassessment 2 years after initial diagnosis. Epilepsia 2000;41(10):1269–75.
8. Epstein M.A., Duchowny M., Jayakar P. et al. Altered responsiveness during hyperventilation-induced EEG slowing: a non-epileptic phenomenon in normal children. Epilepsia 1994;35(6):1204–7.
9. Leung A.K.C., Leung A.A.M., Wong A.H.C., Hon K.L. Breath-holding spells in pediatrics: a narrative review of the current evidence. Curr Pediatr Rev 2019;15(1):22–9.
10. Mattozzi S., Cerminara C., Sotgiu M.A. et al. Occurrence of hyperventilation-induced high amplitude rhythmic slowing with altered awareness after successful treatment of typical absence seizures and a network hypothesis. Clin Neurophysiol Pract 2021;6:185–8. DOI: 10.1016/j.cnp.2021.03.009
11. Nasreddine W., Fakhredin M., Makke Y. et al. Hyperventilation-induced high-amplitude rhythmic slowing: a mimicker of absence seizures in children. Epilepsy Behav 2020;103(Pt A):106510.
12. Reivich M. Arterial PCO2 and cerebral hemodynamics. Am J Physiology 1964;206:25–35.
13. Salvati K.A., Beenhakker M.P. Out of thin air: hyperventilation-triggered seizures. Brain Res 2019;1703:41–52.
14. Tiotiu A., Ioan I., Poussel M. et al. Comparative analysis between available challenge tests in the hyperventilation syndrome. Respir Med 2021;179:1–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106329

ORCID авторов / ORCID of authors

М.О. Абрамов / M.O. Abramov: <https://orcid.org/0000-0001-5215-9548>
А.С. Петрухин / A.S. Petrukhin: <https://orcid.org/0000-0001-9961-0199>

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. This work was performed without external funding.

Статья поступила: 03.02.2026. Принята к публикации: 05.03.2026. Опубликовано онлайн: 30.04.2026.
Article submitted: 03.02.2026. Accepted for publication: 05.03.2026. Published online: 30.04.2026.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-69-80>



Эволюция неинвазивного лечения СМА: достижения первого пятилетия и новые горизонты

Evolution of non-invasive treatment of SMA: achievements of the first five years and new horizons

Для цитирования: Эволюция неинвазивного лечения СМА: достижения первого пятилетия и новые горизонты. Русский журнал детской неврологии 2026;21(1):69–80.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-69-80>

For citation: Evolution of non-invasive treatment of SMA: achievements of the first five years and new horizons. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(1):69–80. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-69-80>

«Эволюция неинвазивного лечения СМА: достижения первого пятилетия и новые горизонты» — симпозиум с таким названием состоялся в рамках X Юбилейной научно-практической конференции Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» «Время первых» с международным участием. Мероприятие прошло в Москве с 27 по 29 ноября 2025 г. при поддержке АО «Рош-Москва». В работе конференции приняли участие специалисты из различных регионов России и стран СНГ (очно и в формате онлайн).

В рамках симпозиума обсуждались современные достижения в лечении спинальной мышечной атрофии (СМА). Проведен анализ 5-летнего опыта неинвазивной патогенетической терапии с оценкой эффективности и переносимости препарата рисдиплам на основе данных литературы и опыта, полученного при применении препарата в реальной клинической практике. Рассматривались преимущества и дальнейшие перспективы данного терапевтического подхода.

Модератором симпозиума стал президент Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО», руководитель Российского детского нервно-мышечного центра, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, к.м.н. Дмитрий Владимирович Володавец.

Симпозиум был открыт докладом на тему «Первая неинвазивная патогенетическая терапия СМА. 5 лет опыта клинических исследований. Перспективы на будущее», который представил Дмитрий Владимирович Володавец.

Спинальная мышечная атрофия — это редкое прогрессирующее инвалидизирующее нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутациями в гене *SMN1*, которые приводят к недостатку функционального белка SMN, что вызывает дегенерацию альфа-мотонейронов. Основные характеристики СМА включают дегенерацию мотонейронов в центральной нервной системе (ЦНС), ортопедические осложнения, респираторные осложнения, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и различные трудности, связанные с питанием, сокращение продолжительности жизни пациентов.

Все больше данных свидетельствует о том, что белок SMN играет важную роль в функционировании различных типов клеток по всему организму. Это позволяет предположить, что СМА — заболевание, которое затрагивает не только мотонейроны. Высокие уровни белка SMN обнаружены в различных тканях, и данный белок имеет критическое значение для многих клеточных функций. Данные, полученные в ходе

исследований на животных и у пациентов со СМА, показали, что снижение уровня SMN может влиять на клетки и ткани в различных системах организма. При этом затрагиваются не только мотонейроны, скелетные мышцы и спинной мозг, но и функции фибробластов, клеток сердца и печени, кровеносные сосуды, репродуктивные органы. Таким образом, СМА представляет собой системное заболевание с серьезными последствиями для организма в целом.

Какие важные аспекты заболевания следует принимать во внимание при лечении СМА?

Во-первых, воздействие на ЦНС. Основная причина симптомов СМА — потеря (дегенерация) мотонейронов. Крайне важно, чтобы действие терапии было направлено на ЦНС, что позволяет изменить процесс прогрессирования заболевания.

Во-вторых, распространение по ЦНС и всему организму. Доклинические модели СМА свидетельствуют о важном воздействии лечения на весь организм, а не только на ЦНС, для длительных положительных исходов.

В-третьих, пользу для широкой и разнообразной популяции пациентов со СМА. СМА — разнородная группа заболеваний, характеризующаяся различными числом копий *SMN2*, фенотипом и клиническим прогнозом. Число копий *SMN2* при этом обратно пропорционально тяжести заболевания. Основными характеристиками всех типов СМА являются мышечная слабость и двигательная дисфункция.

Рисдиплам представляет собой низкомолекулярный препарат для приема внутрь, действие которого направлено на ген *SMN2* и увеличение экспрессии белка SMN. В результате воздействия рисдиплама на ген *SMN2* образуется более функциональный белок SMN. Рисдиплам способствует включению экзона 7, что приводит к повышению уровней полноразмерной матричной РНК гена *SMN2* и увеличению синтеза белка SMN. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано изменение под воздействием рисдиплама матричной РНК гена *SMN2* в фибробластах при СМА 1-го типа, что приводит к значительному повышению уровня белка SMN в мотонейронах.

На доклинических (животных) моделях СМА было выявлено, что рисдиплам распределяется по всей нервной системе и по всему организму. Продemonстрировано повышение концентрации рисдиплама в крови, мышцах и головном мозге (спинномозговой жидкости) после введения однократной дозы или дозы, вводимой 1 раз в сутки перорально или интраперитонеально, в течение периода длительностью до 39 нед.

В клинических исследованиях рисдиплама участвовало более 450 пациентов со СМА. Общая группа пациентов была разнородной по своим характеристикам и включала больных разного возраста (от периода

новорожденности до 60 лет); находящихся в предсимптомной фазе, а также с дебютом в младенческом и более позднем возрасте; с разной степенью тяжести заболевания и разным уровнем функциональных способностей; с наличием и отсутствием контрактур и сколиоза (включая тяжелую форму сколиоза); амбулаторных пациентов и утративших способность к ходьбе и способность сидеть; ранее не получавших лечение и с предшествующим курсом какой-либо терапии. Важно, что в исследования рисдиплама были включены и те подгруппы пациентов, которые ранее не участвовали в исследованиях СМА, так как не соответствовали тем или иным критериям включения.

Рисдиплам был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) менее чем за 4 года (вместо стандартного срока 8–10 лет) после включения первого пациента в исследование SUNFISH.

SUNFISH — первое исследование рисдиплама у пациентов со СМА — стартовало в 2016 г. Это двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности рисдиплама у пациентов со СМА 2-го и 3-го типа в возрасте от 2 до 25 лет. Исследование показало долгосрочную эффективность и безопасность препарата, улучшение моторных функций у широкой возрастной группы. Через 2 мес после SUNFISH, в декабре 2016 г., началось второе исследование — FIREFISH (открытое, состоящее из 2 частей, клиническое исследование пациентов со СМА 1-го типа; получены данные за 5 лет терапии). В марте 2017 г. стартовало JEWELFISH — открытое клиническое исследование, оценивающее безопасность, переносимость и фармакодинамику рисдиплама у пациентов со СМА в возрасте от 1 года до 60 лет. В августе 2019 г. началось исследование RAINBOWFISH, оценивающее эффективность и безопасность рисдиплама у младенцев с генетически подтвержденной и предсимптоматической СМА.

Рисдиплам был одобрен к применению FDA в августе 2020 г. и зарегистрирован в России в ноябре 2020 г.

В исследовании FIREFISH, состоявшем из 2 частей, были получены данные по эффективности и безопасности рисдиплама у пациентов со СМА 1-го типа за 5 лет. В нем также приняли участие пациенты из России. Результаты исследования продемонстрировали, что после 5 лет приема рисдиплама показатель бессобытийной выживаемости у пациентов, получавших лечение, значительно превосходил таковой у детей с естественным течением заболевания. В данном исследовании 91 % детей достигли показателя выживаемости, а 81 % — бессобытийной выживаемости после 5 лет лечения. У большинства детей, получавших лечение рисдипламом на протяжении 5 лет, сохранились

или продолжили улучшаться ключевые двигательные навыки в виде удержания головы, способности сидеть, переворачиваться, стоять и, что совсем невероятно для данного заболевания, способности ходить: 6 детей через 5 лет лечения смогли медленно перемещаться с поддержкой (держась за что-либо). Ранее для пациентов со СМА 1-го типа такое улучшение функций считалось совершенно невероятным. У большинства пациентов, получавших лечение ридипламом на протяжении 5 лет, сохранилась способность глотать и принимать пищу (способность к пероральному питанию). Способность глотать сохранилась у 46 (79 %) пациентов из 58, способность перорального питания — у 42 (91 %) из 46, а полное пероральное (исключительно пероральное) кормление сохранялось в 80 % случаев (у 37 из 46 пациентов)! Безусловно, сохранение перорального кормления имеет огромное значение для качества жизни семьи, ведь при естественном течении СМА зондовое питание и установка гастростомы требуются практически во всех случаях уже в возрасте 12 мес.

Дети, получавшие ридиплам в течение 5 лет, продемонстрировали устойчивое улучшение балла по CHOP INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, тест для оценки двигательной функции у детей и взрослых со СМА, неспособных к самостоятельному передвижению). Дети со СМА, получавшие ридиплам, через 5 лет лечения достигли показателя ≥ 40 баллов в 81 % случаев (38 из 47 пациентов) и ≥ 50 баллов в 62 % случаев (29 из 47 пациентов). При этом большинство пациентов достигли необходимых навыков в течение 2 лет и сохранили их на всем протяжении исследования. В то же время у детей со СМА 1-го типа, не получающих лечение, общий показатель по CHOP INTEND редко достигает 40 баллов.

На протяжении 5 лет лечения значительно снижалось количество госпитализаций; при этом уменьшение числа госпитализаций отмечалось каждый год. В 22 % случаев (13 из 58 пациентов) детям ни разу не потребовалась госпитализация после начала лечения ридипламом за период исследования. В целом к 5-му году лечения количество госпитализаций снизилось практически в 15 раз. В то же время в когорте с естественным течением заболевания все дети госпитализировались от 4,2 до 7,6 раза ежегодно.

Количество нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии ридипламом снизилось после 1 года лечения и стабилизировалось к 5-му году. При этом общее количество НЯ снизилось на 66 % между 1-м и последним годом исследования, и отмечено резкое снижение числа НЯ на протяжении 3, 4 и 5-го года исследования.

SUNFISH — клиническое исследование эффективности и безопасности ридиплама у детей, подрост-

ков и взрослых с дебютом СМА в более позднем возрасте; данные получены за 5 лет наблюдения. В исследовании участвовали пациенты со СМА 2-го и 3-го типа, неспособные к ходьбе, и были включены в том числе пациенты из России. Исследование состояло из 2 частей: в 1-й части участвовало только 3 европейские страны, тогда как во 2-й части число участвующих стран увеличилось, включая Россию.

Во 2-й части исследования SUNFISH получена положительная динамика двигательных функций по RULM (Revised Upper Limb Module for SMA, пересмотренный модуль оценки моторных функций верхних конечностей у пациентов со СМА) по сравнению с группой плацебо (наблюдение в этой группе продолжалось в течение 1 года). Общая популяция включала пациентов в возрасте от 2 до 25 лет. Достигнутое улучшение по RULM сохранялось на протяжении 5 лет. В то же время при отсутствии лечения у пациентов со СМА 2-го и 3-го типа с течением времени отмечалось снижение общей оценки по RULM примерно на 1,5–2,0 балла в год.

Также проводилась оценка по SMAIS (SMA Independence Scale, шкала для оценки функциональной независимости при СМА) — это специальная шкала, разработанная для пациентов со СМА; в опросе принимали участие пациенты (если их возраст был не менее 12 лет) или их родители. Пациенты (в возрасте 12 лет и старше) сообщали о постоянном улучшении общей оценки по SMAIS-ULM (SMA Independence Scale — Upper Limb Module, модуль оценки двигательной функции верхних конечностей), по сравнению с уровнем на этапе включения, при лечении ридипламом в течение 5 лет. При этом улучшение было отмечено уже на начальных этапах лечения (по сравнению с группой плацебо (наблюдение в этой группе продолжалось в течение 1 года)) и сохранялось на протяжении всего исследования. По данным лиц, осуществляющих уход (данная оценка проводилась для всех пациентов), отмечено постоянное улучшение общей оценки по SMAIS-ULM, по сравнению с уровнем на этапе включения, при лечении ридипламом в течение 5 лет.

Программа клинических исследований ридиплама находится в ходе выполнения. Она включает здоровых добровольцев, лиц с предсимптоматической стадией СМА и пациентов, ранее получавших лечение СМА. Программа разделена на 2 фазы. Первая фаза (BABE) включает здоровых добровольцев (всего 131 участник в возрасте от 18 до 55 лет) и состоит из 3 частей: 1) оценка относительной пероральной биодоступности новых лекарственных форм ридиплама в виде таблеток в сравнении с существующим раствором ридиплама для приема внутрь; 2) биоэквивалентность и влияние приема пищи для новой лекарственной формы ридиплама в виде таблеток, выбранной в части 1;

3) биоэквивалентность и влияние приема пищи для другой новой лекарственной формы рисдиплама в виде таблеток, в зависимости от результатов, полученных в части 2. Вторая фаза (PUPFISH) — исследование фармакокинетики и безопасности рисдиплама на пресимптоматической стадии СМА (на момент приема первой дозы рисдиплама возраст участников был <20 дней), включающее 10 участников.

Доказана биоэквивалентность лекарственной формы рисдиплама в виде таблеток и жидкой лекарственной формы. Проводилось клиническое исследование I фазы с участием здоровых добровольцев от 18 до 55 лет, у которых отсутствовали любые сопутствующие заболевания и состояния на период исследования или в анамнезе, которые могли бы представлять риск для участия в исследовании; также добровольцы не должны были получать какие-либо другие лекарственные препараты за месяц до начала исследования и в период исследования. Исследование включало 3 периода с периодом вымывания 14 дней между периодами исследования. Участники исследования были разделены на 2 группы. Каждому из участников в различной последовательности в разные периоды исследования был введен рисдиплам в 2 разных лекарственных формах до или после приема пищи (всего 6 исследуемых категорий): жидкая лекарственная форма натошак и после приема пищи; таблетка, проглоченная целиком, до и после приема пищи; диспергированная таблетка до и после приема пищи. Оценка первичных исходов включала анализ концентрации препарата в плазме крови, оценка вторичных исходов — анализ доли (%) участников с НЯ и серьезными НЯ. Результаты данного исследования продемонстрировали биоэквивалентность таблетированного рисдиплама и его жидкой лекарственной формы. Также исследование показало сопоставимость профилей зависимости концентрации рисдиплама в плазме крови от времени для жидкой лекарственной формы препарата и для формы в виде таблетки (проглоченной целиком или диспергированной) как после приема пищи, так и натошак.

В настоящее время >16 000 пациентов из более чем 100 стран получили терапию рисдипламом во всем мире. Рисдиплам — единственный препарат для неинвазивной терапии СМА. У получавших лечение рисдипламом пациентов разного возраста (младенцев, детей, подростков и взрослых) были отмечены стойкое улучшение или стабилизация двигательной функции, сохранение способности глотать и принимать пищу перорально, стабильная экспрессия белка SMN в ЦНС и периферических тканях, хорошая переносимость лечения с ежедневным приемом препарата в домашних условиях, подтвержденная клиническая эффективность лечения продолжительностью >5 лет.

Доклад на тему «Время имеет значение. Ранняя диагностика и своевременная неинвазивная патогенетическая терапия пациентов со СМА» представила заместитель директора по научной работе, заведующая отделением психоневрологии и реабилитации ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, к.м.н. Евгения Владимировна Увакина. В докладе проанализированы основные вехи и успехи, достигнутые в лечении СМА за последние 5 лет.

Говоря о развитии медицинской помощи пациентам с нервно-мышечными заболеваниями, мы прекрасно понимаем, что достижения в области генетики, развитие патогенетической терапии и появление генной терапии определили возможность принципиального изменения фенотипа пациента и качества его жизни. Основные вехи в развитии и совершенствовании медицинской помощи для этой категории пациентов в нашей стране включали:

- 1) до 2021 г. — введение программ селективного скрининга;
- 2) в январе 2021 г. — создание фонда «Круг добра» (фонд был создан указом президента Российской Федерации № 16 от 5.01.2021 для оказания помощи детям с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями; учредителем фонда является Министерство здравоохранения Российской Федерации);
- 3) в 2023 г. — введение расширенного неонатального скрининга на 40 заболеваний на всей территории России;
- 4) в 2019–2025 гг. — внедрение программ дорегистрационного доступа и в дальнейшем — регистрацию патогенетической/генной терапии в Российской Федерации.

Деятельность фонда «Круг добра» (который был создан почти 5 лет назад) обеспечила возможность получения патогенетической терапии всеми детьми в Российской Федерации, а сочетание с расширенным неонатальным скринингом дает возможность начала патогенетической терапии еще на пресимптоматической стадии заболевания.

Представим несколько клинических случаев, характеризующих состояние детей на том этапе (за последние несколько лет), когда в нашем распоряжении были только программы селективного скрининга либо программы дорегистрационного доступа.

Первый представленный клинический случай — это одна из наших первых пациенток с достаточно характерной историей развития СМА 2-го типа; особенность его состоит в том, что по месту жительства диагноз не был установлен своевременно, несмотря

на появление характерного признака — тремора — в возрасте 6 мес (при этом исключались другие заболевания нервной системы, но диагноз СМА не был заподозрен в данном возрасте).

Клинический случай 1

Пациентка Н. Диагноз: СМА 2-го типа.

Данные анамнеза: ребенок от 2-й беременности, 2-х оперативных родов на 37–38-й неделе гестации. Масса тела при рождении — 2630 г, длина тела — 47 см; оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Моторное развитие: голову держит с 2 мес; переворачивается с 4 мес; сидит самостоятельно с 6 мес; ползает на четвереньках с 1 года; самостоятельно никогда не вставала, только с опорой; стояла с поддержкой, самостоятельно не ходила.

С 8 мес отмечался тремор рук, в связи с чем были исключены наследственные болезни обмена и митохондриальные заболевания.

В возрасте 1 года 1 мес выявлена делеция 7–8-го экзона гена SMN1 в гомозиготном состоянии и установлен диагноз СМА; количество копий гена SMN2 — 3. В возрасте 3,5 года девочка была включена в Программу раннего доступа к терапии препаратом рисдиплам. На момент инициации терапии: ползает на четвереньках, реципрное ползание отсутствует; садится и сидит (спина кифозирована); будучи поставленной, стоит у опоры и передвигается вдоль нее, опираясь преимущественно на верхние конечности; мелкая моторика рук развита удовлетворительно (рисует, играет, ест самостоятельно). В этот период нусинерсен был уже зарегистрирован, и в Программу раннего доступа к терапии препаратом рисдиплам могли быть включены те пациенты, которые имели противопоказания к интратекальному введению нусинерсена. Девочка была включена в данную программу в связи с распространенным дерматитом.

При контрольном осмотре в возрасте 4 лет (через 6 мес терапии рисдипламом): может продолжительно без опоры стоять на «высоких коленях»; самостоятельно встает и продолжительно стоит у опоры; стала более активно передвигаться вдоль опоры; возросла переносимость физических нагрузок; улучшилась мелкая моторика. В целом при динамическом наблюдении на фоне терапии рисдипламом у девочки отмечался постоянный прогресс в развитии двигательных навыков. В то же время для нас очевидно, что при начале терапии на симптоматической стадии очень значимо любое улучшение, так как погибшие до начала лечения мотонейроны уже не способны к восстановлению. Однако реабилитация в сочетании с патогенетической терапией приводит к прогрессу двигательных навыков даже в этих случаях (на симптоматической стадии).

При контрольном осмотре в возрасте 4,5 года (через 1 год терапии рисдипламом) отмечено дальнейшее улучшение: девочка может пить из чашки, стоя на «высоких

коленях»; самостоятельно встает и активно передвигается вдоль опоры; увеличился объем движений, и возросла мышечная сила в нижних конечностях; ходит с опорой на «краги»; улучшилась мелкая моторика.

Мы столкнулись с тем, что далеко не всегда прогресс двигательных навыков может быть отражен при оценке по существующим шкалам. Например, «манипулирование с чашкой, стоя на «высоких коленях» — данный навык не отражен в существующих шкалах, однако это, безусловно, большой успех.

При контрольном осмотре в возрасте 4 года 9 мес (через 1 год 3 мес терапии рисдипламом): девочка кратковременно стоит у опоры; увеличилась сила в верхних конечностях.

Через 1 год 6 мес терапии рисдипламом: ребенок хорошо использует передние опорные ходунки, хорошо ползает по узкой поверхности (по бревну) с попытками преодоления силы тяжести. Через 1,5 года терапии рисдипламом оценка по HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale — Expanded, расширенная шкала оценки моторных функций Хаммерсмит) увеличилась с 37 до 48 баллов.

Через 2 года терапии рисдипламом: девочка активно и быстро ползает (значительно увеличилась скорость); перешагивает через небольшие препятствия с опорой на верхние конечности.

Через 2,5 года терапии рисдипламом: девочка пытается ходить на двуручной опоре; значительно улучшилась координация движения; значительно увеличился объем движений в нижних конечностях, в том числе в процессе занятий в бассейне с инструктором.

Через 3 года терапии рисдипламом: девочка использует заднеопорные ходунки; отмечено значительное увеличение двигательных функций в динамике по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения).

При этом хотелось бы отметить высокую комплаентность терапии, девочка постоянно получает реабилитационные курсы; это играет важную роль в высоком эффекте терапии. Достигнуты значительные успехи, несмотря на позднее начало терапии (в 3,5 года) на симптоматической стадии. Ключевым составляющим достигнутого успеха было сочетание патогенетической терапии, постоянной реабилитации и мультидисциплинарного сопровождения.

Во втором клиническом случае ребенок получил терапию рисдипламом через фонд «Круг добра».

Клинический случай 2

Пациентка В. Диагноз: СМА 3-го типа.

Данные анамнеза: ребенок от 1-й беременности, самостоятельных срочных родов на 39-й неделе гестации. Масса тела при рождении — 3350 г, длина тела — 50 см; оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов.

Моторное развитие: голову держит с 2 мес; переворачивается с 4 мес; сидит самостоятельно с 6 мес; ходит с 9 мес.

В 2,5 года родители отметили у ребенка моторную не ловкость, трудности при подъеме и спуске по лестнице.

Наследственный анамнез: отягощен. У младшей сестры диагностирована СМА 2-го типа; получала генную терапию.

В возрасте 3 лет 9 мес выявлена делеция 7–8-го экзонов гена SMN1 в гомозиготном состоянии и установлен диагноз СМА; количество копий гена SMN2 – 3.

В возрасте 4 лет начата патогенетическая терапия препаратом рисдиплам. На момент инициации терапии: трудности при подъеме и спуске по лестнице; девочка не могла прыгать на одной ноге; не могла самостоятельно дойти без остановок до детского сада (300 м); не могла бегать.

Особенностью данного случая были минимальные проявления двигательных нарушений на этапе установления диагноза. Диагноз был заподозрен в связи с положительным семейным анамнезом – более тяжелой клинической картиной СМА у младшей сестры.

Через 1 год терапии рисдипламом отмечена значительная положительная динамика: у девочки нет трудностей при подъеме и спуске по лестнице; может прыгать на одной ноге; может самостоятельно дойти без остановок до детского сада (300 м); научилась бегать.

Через 1 год 4 мес терапии: улучшились прыжки и бег; девочка ходит на длительные расстояния.

В процессе наблюдения на фоне терапии рисдипламом достигнуты значительные успехи, однако не удается достичь 66 баллов (максимально возможный балл) по HFMSE; показатель варьирует в пределах 62–63 балла.

Через 2 года терапии, со слов матери, «дочка все больше и больше похожа на обычного ребенка».

Следующие клинические случаи иллюстрируют установление диагноза в результате внедрения расширенного неонатального скрининга на 40 заболеваний на всей территории России.

Клинический случай 3

Пациентка Н., возраст – 1 год. Диагноз: СМА 5q.

Данные анамнеза: ребенок от 3-й беременности, из двойни, от 2-х самостоятельных срочных родов на 37-й неделе гестации. Масса тела при рождении – 2460 г, длина тела – 47 см.

Моторное развитие: голову держит с 3 мес; сидит самостоятельно с 7–8 мес; стоит у опоры с 10 мес; ходит с 1 года.

По результатам неонатального скрининга выявлена делеция 7–8-го экзонов гена SMN1 в гомозиготном

состоянии и установлен диагноз СМА 5q; количество копий гена SMN2 – 4.

В возрасте 1 мес начата патогенетическая терапия препаратом рисдиплам.

Клинический случай 4

Пациентка М., возраст – 1 год. Диагноз: СМА 5q.

Данные анамнеза: ребенок от 2-й беременности, из двойни, от 2-х самостоятельных срочных родов на 38-й неделе гестации. Масса тела при рождении – 3200 г, длина тела – 49 см.

Моторное развитие: голову держит с 3 мес; сидит самостоятельно с 7 мес; стоит у опоры с 10 мес; ходит с 11 мес.

По результатам неонатального скрининга выявлена делеция 7–8-го экзонов гена SMN1 в гомозиготном состоянии и установлен диагноз СМА 5q; количество копий гена SMN2 – 3.

В возрасте 1 мес начата патогенетическая терапия препаратом рисдиплам.

В результате ранней диагностики и раннего начала терапии рисдипламом развитие этих детей соответствует возрастным нормативам.

Таким образом, в процессе динамического наблюдения продемонстрировано значимое улучшение при терапии рисдипламом даже при позднем начале лечения на симптоматической стадии, но, безусловно, наиболее высокие результаты достигаются при как можно более раннем начале терапии на до-симптоматической стадии.

Следующий доклад на тему «Узнавая первыми. Новости реальной клинической практики по ведению пациентов со СМА на неинвазивной патогенетической терапии» представил профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», директор Института мозга ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», научный координатор отделения, академик РАН, д.м.н. Сергей Николаевич Иллариошкин.

Программа клинических исследований рисдиплама была специально разработана для охвата широкого круга пациентов со СМА. В данной программе приняли участие >450 пациентов со СМА 1, 2 и 3-го типа, в возрасте от периода новорожденности до 60 лет, с разной степенью тяжести заболевания и разным уровнем функциональных способностей, ходячие и неспособные ходить, с наличием или отсутствием контрактур и сколиоза (включая тяжелые формы), ранее не получавшие лечения или после предшествующей патогенетической терапии иными препаратами. Полученные широкие данные стали основой нашего понимания

эффективности и переносимости рисдиплама при СМА. Однако помимо контролируемых исследований десятки тысяч пациентов в мире и тысячи взрослых пациентов со СМА 2, 3 и 4-го типа получали рисдиплам в условиях реальной клинической практики. Настоящий доклад посвящен преимущественно данным исследований, полученным при применении рисдиплама в реальной клинической практике у взрослых пациентов.

В 2024 г. в Хорватии В. Sitas и соавт. провели одноцентровое исследование с участием 31 взрослого пациента со СМА 2-го ($n = 15$) и 3-го типа ($n = 16$), получавших лечение в течение 29–31 мес в рамках программы CUP (длительность лечения во всех случаях была не менее 1 года); из них 15 пациентов женского пола и 16 — мужского пола; медиана возраста на момент появления симптомов заболевания составила 2 года. Это исследование является показательным в связи с применением стандартных параметров. На фоне лечения рисдипламом отмечено улучшение показателей по всем исследуемым параметрам и шкалам: 1) у 9 из 15 пациентов со СМА 2-го типа зарегистрировано улучшение бульбарных функций; 2) у пациентов со СМА 3-го типа отмечалось улучшение в среднем на +1,63 балла по шкале RULM и +2,67 балла по пересмотренной шкале Хаммерсмит (Revised Hammersmith Scale, RHS); 3) у 22 % пациентов улучшение было значительным, клинически значимым, у других (61 %) — отмечалась стабилизация двигательной функции; все пациенты отметили повышение качества жизни.

По результатам оценки безопасности, у 74 % пациентов НЯ отсутствовали; в других случаях отмечались НЯ, включавшие головную боль, афтозные язвы ротовой полости и бессонницу; 9 из 31 пациента отмечали значительное увеличение массы тела (неожиданный эффект лечения); 6 пациентов сообщили о повышении аппетита.

Данное исследование показало хорошие безопасность, переносимость терапии и эффективность препарата по всем оцениваемым параметрам (отмечено улучшение или стабилизация показателей по шкалам оценки двигательных функций и всем оцениваемым исходам).

В 2024 г. в Германии было проведено одноцентровое исследование (S. Brakemeier и соавт.) с участием 25 взрослых пациентов (11 — мужского пола, 14 — женского пола) со СМА 2-го ($n = 24$) и 3-го типа ($n = 1$), неспособных передвигаться самостоятельно (11 пациентов были способны сидеть, 8 — неспособны сидеть, у остальных оценка затруднена). Средний возраст участников исследования — 34,3 года. У 9 из 25 пациентов имелись данные по Sydney Swallow Questionnaire (сиднейский опросник для оценки бульбарной функ-

ции) за 12 мес, у 17 из 25 — данные по пунктам оценки бульбарной функции ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale — Revised, пересмотренная шкала функциональной оценки при боковом амиотрофическом склерозе) за 12 мес. Целью исследования была также более точная оценка бульбарной функции (проводилась до начала лечения, через 4 и 12 мес; использовались SSQ и ALSFRS-R).

Данные, полученные после лечения, продемонстрировали улучшение бульбарных и двигательных функций: 1) у 15 из 19 пациентов достигнуто улучшение по SSQ ($p = 0,011$); 2) у 8 из 17 пациентов отмечено улучшение по пунктам оценки бульбарной функции ALSFRS-R; у 6 из 17 пациентов результаты оценки стабилизировались; оценки по шкале RULM улучшились через 12 мес ($p = 0,018$) и коррелировали с оценками по HFMSE ($r = 0,678$; $p < 0,001$); оценки по ALSFRS-R положительно коррелировали с оценками по HFMSE ($r = 0,444$; $p = 0,30$) и RULM ($r = 0,525$; $p = 0,008$); оценки по ALSFRS-R и SSQ отрицательно коррелировали ($r = -0,558$; $p = 0,006$). Результаты исследования показали, что рисдиплам улучшал субъективное качество глотания у неспособных передвигаться взрослых пациентов со СМА 5q, несмотря на поздние стадии заболевания и тяжелое нарушение двигательных функций. Был сделан вывод о том, что рисдиплам влияет на бульбарную функцию через системное распределение (в ЦНС и периферических тканях).

Следует отметить, что в настоящее время растет потребность в стандартизированных оценках бульбарной функции в дополнение к установленным шкалам оценки двигательных функций. В этом исследовании безопасность терапии не оценивалась.

Еще одно исследование, «Оценка эффективности рисдиплама при СМА 5q: систематическое сравнение электрофизиологических показателей», проведенное в Германии в 2024 г. (Т. Kessler и соавт.), включало 18 взрослых пациентов (8 — мужского пола, 10 — женского пола) со СМА 2-го ($n = 7$) и 3-го типа ($n = 11$), ранее не получавших лечение. Медианный возраст участников исследования — 37,8 года (диапазон — 18–69 лет). На этапе включения в исследование средние показатели пациентов были следующими: по HFMSE — 6,9 балла; по CHOP INTEND — 23,2 балла; по RULM — 14,4 балла. Особенность исследования состояла в том, что авторы подключили очень важный электрофизиологический показатель оценки эффективности лечения — суммарный потенциал действия мышечного волокна (compound muscle action potential, СМАР).

До начала лечения рисдипламом снижение амплитуды СМАР наблюдалось наряду со снижением или стабилизацией клинических показателей; таким образом, при естественном течении заболевания характерно снижение амплитуды СМАР. Амплитуда

СМАР только срединного нерва увеличилась в процессе лечения, и увеличение СМАР составило 1,4 и 1,3 мВ с правой и левой стороны соответственно. Оценка по HFMSE и RULM на этапе включения в исследование коррелировала с показателем СМАР во всех 4 периферических нервах. Через 10 мес лечения увеличение СМАР срединного нерва коррелировало с улучшением оценки по HFMSE и CHOP INTEND. По результатам этого исследования был сделан важный вывод: амплитуда СМАР, измеренная в срединном нерве (при его стимуляции), увеличивается у взрослых пациентов со СМА и может быть использована как маркер для оценки клинического ответа на лечение; важно, что показатель СМАР доступен для оценки в большей части клиник. Поиск маркеров, которые могут достоверно подтвердить положительную динамику, очень важен, особенно у взрослых пациентов со СМА, у которых клиническое улучшение может прогрессировать очень медленно и быть малозаметным.

В целом клиническое улучшение было достигнуто в данном исследовании у 39 % пациентов. В этом исследовании безопасность терапии не оценивалась.

Следующее одноцентровое исследование «Применение ридиплама у пациентов, не способных сидеть, в возрасте 16 лет и старше со СМА 5q» проводилось в Испании в 2024 г. (N.S. Nungo Garzon и соавт.). В нем участвовали 6 взрослых пациентов, неспособных сидеть самостоятельно (т. е. пациенты с тяжелыми клиническими проявлениями). Возраст пациентов — от 17 до 46 лет; 3 пациента женского пола и 3 — мужского пола. Из них 1 пациент с 1 копией *SMN2*, 4 — с 3 копиями *SMN2*, 1 — с 4 копиями *SMN2*. Четверо из 6 пациентов ранее не получали какого-либо лечения по поводу СМА, 2 пациента ранее получали нусинерсен (3 и 9 доз); в половине случаев (3 из 6) пациенты были способны к пероральному питанию. Четверым из 6 пациентов проводили неинвазивную искусственную вентиляцию легких.

По результатам оценки эффективности лечения важно подчеркнуть, что 2 из 6 пациентов отметили значительное увеличение индекса массы тела; 3 (50 %) из 6 пациентов отмечали улучшение показателей по RULM через 12 мес лечения, 4 из 6 — улучшение показателей по GAS (Goal Attainment Scaling, шкала достижения целей), 5 из 6 — улучшение показателей по EK2 (Egen Klassifikation Version 2, классификация для оценки функционального состояния пациентов со СМА и другими нейромышечными заболеваниями, потерявших способность ходить). Также сообщалось об изменениях показателя форсированной жизненной емкости легких (%) и оценок по шкалам ALSFRS-R, PGI-C (Patient Global Impression of Change, пациентский опросник для оценки динамики состояния после начала патогенетической терапии), CGI-C (Clinical

Global Impression of Change, врачебный опросник для оценки динамики состояния пациента после начала патогенетической терапии). Особенность этого исследования состояла в том, что, помимо оценки двигательных функций и функции дыхания, оно включало и оценку некоторых дополнительных параметров (например, оценка по GAS — метод оценки эффективности реабилитации, основанный на постановке индивидуальных, реалистичных и измеримых целей, которые могут различаться у разных пациентов). Такой индивидуальный подход очень важен, так как не все клинические шкалы способны отразить реальную динамику состояния в каждом случае.

При оценке безопасности отмечена хорошая переносимость терапии: только 1 из 6 пациентов отметил НЯ легкой степени (диспепсия и головная боль) и прекратил участие в исследовании через 10,5 мес, однако в дальнейшем он продолжил лечение ридипламом на 12-м месяце.

Это исследование, как и ранее рассмотренные, подтвердило благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость ридиплама. Таким образом, ридиплам может быть эффективен даже у пациентов старше 16 лет, неспособных сидеть, т. е. относящихся к наиболее тяжелой категории. Этот вывод очень важен в качестве аргумента для целесообразности обеспечения препаратом и необходимости продолжения лечения во взрослом возрасте, так как в настоящее время пациенты старше 19 лет не во всех регионах легко могут получить препарат за счет средств регионального бюджета.

Исследование «Предварительные данные по оценке профиля безопасности и эффективности лечения ридипламом в небольшой апулийской когорте взрослых пациентов со СМА 5q», проведенное в Италии (A.G. Nanni и соавт., 2023), включало 16 взрослых пациентов со СМА 2-го и 3-го типа. Анализировались результаты первых 6 мес лечения. Характеристики исследуемой группы: 10 пациентов мужского пола и 6 — женского пола; 10 из 16 пациентов со СМА 2-го типа и 6 — со СМА 3-го типа; у 5 из 16 пациентов обнаружены 2 копии *SMN2*, у 9 — 3 копии *SMN2*, у 4 — 4 копии *SMN2*; медиана возраста на момент дебюта СМА — 14 лет; медиана возраста на момент получения первой дозы препарата — 41 год. Особенностью была более краткосрочная оценка эффективности — 6 мес.

Результаты оценки эффективности: значительное увеличение оценки по HFMSE с уровня на этапе включения до 6-го месяца ($p = 0,026$); значительное увеличение оценки по RULM с уровня на этапе включения до 6-го месяца ($p = 0,026$); не сообщалось об изменениях оценки по тесту 6-минутной ходьбы у пациентов, способных к ходьбе; у 11 из 16 пациентов отмечен положительный ответ на лечение (если суммировать ука-

занные показатели). Клиническое улучшение было напрямую связано с количеством копий *SMN2* (чем больше копий, тем лучше эффект). Очень важный вывод, полученный в данном исследовании: ридиплам эффективен даже в первые 6 мес лечения в различных подгруппах пациентов (даже у взрослых пациентов с многолетним прогрессированием заболевания).

Результаты оценки безопасности: у 18 % пациентов отмечены НЯ легкой степени тяжести (диарея); серьезных НЯ не было зарегистрировано.

В Греции в рамках программы дорегистрационного доступа было проведено одноцентровое наблюдательное исследование «Применение ридиплама у взрослых пациентов со СМА 5q» (М. Gavrilaki и соавт., 2022), которое включало 7 пациентов, неспособных передвигаться, в возрасте старше 16 лет. Исходные характеристики исследуемой группы: 5 из 7 пациентов — мужского пола; у 1 пациента обнаружены 3 копии *SMN2*, у 6 — 4 копии *SMN2*; 6 из 7 пациентов ранее не получали лечения; 7 из 7 пациентов сообщили об ухудшении повседневной активности в течение предшествующих 24 мес.

Результаты оценки эффективности продемонстрировали улучшение в большинстве случаев: 5 из 7 пациентов через 12 мес лечения отметили увеличение балла по шкале MRC (Medical Research Council, шкала для оценки мышечной силы) при оценке мышечной силы верхних конечностей; только 1 из 7 пациентов отметил снижение балла по шкале MRC при оценке мышечной силы нижних конечностей; 3 из 7 пациентов отметили стабилизацию результатов оценки по шкале MRC (мышечной силы нижних конечностей); 3 из 7 пациентов отмечали увеличение балла по шкале MRC (мышечной силы нижних конечностей). По результатам исследования был сделан вывод о том, что у пациентов со СМА 2-го типа, неспособных передвигаться, отмечалось улучшение или стабилизация двигательных функций через 12 мес лечения в амбулаторных условиях.

При оценке безопасности серьезных НЯ зарегистрировано не было; никто из пациентов досрочно не прекратил исследование.

Еще одно исследование «Данные реальной клинической практики по результатам лечения пациентов со СМА ридипламом» было проведено в Венгрии (А. Palasti и соавт., 2023) в рамках программы дорегистрационного доступа и включало достаточно большую когорту — 60 пациентов, неспособных передвигаться, в возрасте старше 16 лет, со СМА 5q. Исходные характеристики исследуемой группы: медиана возраста на момент проведения исследования — 31,8 года; 34 из 60 пациентов получали монотерапию нусинерсеном. Восемнадцать из 60 пациентов получали ридиплам в рамках программы раннего доступа. Из них

9 пациентов были мужского пола и 9 — женского пола; 3, 14 и 1 пациент имели СМА 1-го, 2-го и 3-го типа соответственно; 2 и 16 пациентов имели 2 и 3 копии *SMN2* соответственно; у всех 18 пациентов был выраженный кифоз, у 5 из 18 применялись методы неинвазивной вентиляции легких; 5 пациентов перенесли стабилизирующее хирургическое вмешательство; 3 пациента не могли сидеть. В результате лечения ридипламом у 13 из 18 пациентов было отмечено улучшение или стабилизация результатов оценки по шкале RULM через 12, 24 или 36 мес. По результатам оценки безопасности 6 из 18 пациентов отметили кратковременную диарею; других значимых НЯ зарегистрировано не было.

Авторы этого исследования сделали следующие выводы: ридиплам хорошо переносится у взрослых пациентов, неспособных к передвижению, и на поздних стадиях СМА даже стабилизация двигательной функции считается положительным результатом по сравнению с естественным течением заболевания.

Таким образом, у пациентов с многолетним естественным течением и неуклонным прогрессированием нарушений, особенно у обездвиженных пациентов, даже некоторую стабилизацию по сравнению с естественным течением мы считаем большим успехом. В России опубликовано множество работ с описанием обзоров, одиночных случаев и серий случаев по применению ридиплама у взрослых, однако в настоящее время еще не опубликована обобщающая работа, объединяющая опыт различных центров, и задача опубликовать подобную работу очень актуальна в настоящее время. Также в России ведется регистр пациентов со СМА (включающий и детей, и взрослых).

В настоящее время в России уже имеется опыт ведения беременности у женщины со СМА, получающей ридиплам. Родоразрешение ей проведено путем кесарева сечения. Данный случай был опубликован в научной статье. Зарубежные исследователи к настоящему времени опубликовали серии подобных случаев, и полученный опыт в этом отношении позитивен и открывает большие перспективы, дает надежды пациентам как в нашей стране, так и за рубежом.

Свой опыт ведения пациентов со СМА представил в докладе под названием «Мои первые пациенты со СМА на неинвазивной патогенетической терапии» заведующий психоневрологическим отделением ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» (ДККБ) Министерства здравоохранения Краснодарского края, главный внештатный детский невролог Министерства здравоохранения Краснодарского края Дмитрий Игоревич Гукосьян.

Ридиплам — единственный зарегистрированный препарат для неинвазивной терапии СМА — был одо-

брен FDA менее чем за 4 года (вместо стандартного срока 8–10 лет) после включения первого пациента в исследование SUNFISH. История внедрения рисдиплама в клиническую практику достаточно длительная и начинается в 2011 г., когда компания Roche и фонд СМА начали сотрудничество с целью разработки препаратов для лечения СМА. В 2016 г. началось исследование I фазы. В дальнейшем был проведен ряд известных нам исследований (SUNFISH, FIREFISH, JEWELFISH и др.), и по их результатам рисдиплам был одобрен FDA в августе 2020 г. Впоследствии благодаря компании Roche наши пациенты смогли получать препарат еще на дорегистрационном доступе. Выражаем огромную благодарность компании Roche за эту возможность!

Об организации помощи детям со СМА в Краснодарском крае: в настоящее время в регионе выявлено 92 ребенка со СМА, из них 27 (30 %) детей со СМА 1-го типа, 29 (32 %) — со СМА 2-го типа, 18 (19 %) — со СМА 3-го типа и еще 18 (19 %) — с доклинической СМА, диагностированной благодаря неонатальному скринингу.

Из 92 детей 90 (98 %) обеспечены лекарственным препаратом в регионе. Распределение лекарственного обеспечения: рисдиплам получают 46 (51 %) пациентов, нусинерсен — 13 (14 %), генозаместительную терапию (онасемноген абепарвовек) — 31 (35 %). Пациенты получают нусинерсен в ДККБ; рисдиплам вводится амбулаторно, а наблюдение также проводится в ДККБ; онасемноген абепарвовек пациенты получили в федеральных центрах и в дальнейшем также наблюдаются в ДККБ.

Представляем несколько клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка 1, 2016 г. р., консультирована в 2020 г. (перед инициацией терапии рисдипламом). При осмотре в 2020 г.: жалобы на грубые двигательные нарушения, не могла сидеть, стоять, ходить; выраженные ограничения движений в ногах, менее выраженные — в руках. По данным анамнеза: перинатальный анамнез не отягощен, до 6 мес развивалась по возрасту, с 7 мес начала терять моторные навыки, отмечено прогрессирование мышечной слабости. Никогда не ходила самостоятельно. Генетическое исследование от 01.07.2017 выявило делецию 7–8-го экзонов гена *SMN1* в гомозиготном состоянии; количество копий гена *SMN2* — 3 (исследование числа копий гена от 22.05.2017). Установлен диагноз проксимальной СМА 5q 2-го типа (с учетом возраста дебюта).

В неврологическом статусе: сознание ясное, высшие психические функции не нарушены. Речь с элементами дизартрии. Фасцикуляции и атрофические изменения в языке. Гипотрофии мышц конечностей, более выраженные в проксимальных отделах. Мышечная арефлексия,

гипотония. Снижение мышечной силы, преимущественно в проксимальных отделах конечностей; верхние конечности: проксимально — 2 балла, дистально — 3 балла; нижние конечности: проксимально — 2 балла, дистально — 2 балла. Фасцикулярный тремор пальцев вытянутых рук. Деформация грудной клетки и позвоночника. С момента установления диагноза в 2017 г. мать активно проводила с ребенком реабилитационные мероприятия, в том числе в домашних условиях. Впоследствии она создала инициативную группу родителей детей со СМА в Краснодарском крае. До сих пор мы на связи с ней; и если у нас возникают сложности с каким-то ребенком либо родителями детей (например, в плане принятия диагноза) или вопросы по терапии, эта мама всегда готова помочь, оказать психологическую помощь пациентам и их родителям, что имеет большое значение.

В ноябре 2020 г. начата терапия рисдипламом в условиях дневного стационара ДККБ. Ребенок удовлетворительно перенес инициацию терапии и до настоящего времени ежедневно принимает рисдиплам.

Оценка по *HFMSE* в динамике: в 2022 г. составила 29 баллов, в 2024 г. было отмечено снижение до 25 баллов, однако в 2025 г. показатель по шкале увеличился. Мы понимаем, что снижение оценки связано не с плохой работой препарата, а с развитием ортопедических осложнений, что часто встречается у наших пациентов на симптоматической стадии. Важно, что ребенок хорошо переносит терапию, отмечается улучшение его общего состояния, мать отмечает повышение качества жизни. Однако и количество баллов с течением времени увеличилось; и важно, что оценку в данном случае проводил один и тот же специалист, что способствует более объективной оценке.

Клинический случай 2

Пациентка 2, 2013 г. р., осмотрена впервые также в 2020 г. При осмотре: жалобы на выраженные двигательные нарушения (ребенок не сидит, не стоит, не ходит). По данным анамнеза: перинатальный анамнез не отягощен, в 8 мес девочка умела ползать; после 8 мес стало заметным отставание в развитии, способность самостоятельной ходьбы не сформировалась. В 2 года умела стоять с опорой. При генетическом исследовании (панель генов) выявлена мутация, описанная у пациентов с наследственной полиневропатией Шарко–Мари–Тута и дистальной моторной невропатией 6-го типа (что в результате отсрочило установление верного диагноза). В дальнейшем наблюдалась с диагнозом наследственной моторно-сенсорной полиневропатии. Однако в 2018 г. по особенностям клинической картины (тремор пальцев, языка, преобладание проксимальной мышечной слабости) установлен диагноз СМА 2-го типа. При генетическом анализе от 26.04.2018 выявлена делеция 7-го экзона гена *SMN1* в гомозиготном состоянии; количество копий гена *SMN2* — 3.

В неврологическом статусе: девочка в сознании; контакт сохранен частично, обращенную речь понимает. Вынужденное положение вследствие контрактур суставов конечностей, деформации грудной клетки и позвоночника. Двигательная активность резко ограничена; мышечная сила в руках снижена до 2–3 баллов, в ногах — до 2 баллов. Мышечный тонус снижен; ульнарная девиация кистей, диффузные мышечные гипотрофии; глубокие сухожильные рефлексы не вызываются. Фасцикуляции и гипотрофия мышц языка, фасцикулярный тремор пальцев рук.

В сентябре 2020 г. начата терапия рисдипламом в условиях дневного стационара ДККБ. Ребенок удовлетворительно перенес инициацию терапии и до настоящего времени ежедневно принимает рисдиплам.

Оценка по HFMSE в динамике: в 2022 г. составила 28 баллов, в 2023 г. было отмечено снижение показателя до 27 баллов, в 2024 г. — повышение до 28 баллов. Однако в 2025 г. показатель по шкале уменьшился до 24 баллов, что было связано с прогрессированием сколиотической деформации и контрактур суставов (несмотря на проводимую лечебную гимнастику и ортезирование). Но снижение балла не означает, что препарат не работает; и без терапии снижение баллов и в целом прогрессирование заболевания происходили бы быстрее. Главным критерием является субъективная оценка пациента. Большинство наших пациентов со СМА 2-го типа могут подробно рассказать о своем состоянии, поделиться своими впечатлениями о терапии. Эта пациентка также хорошо переносит терапию и субъективно отмечает улучшение состояния на протяжении всех лет терапии.

Клинический случай 3

Пациентка 3, 2015 г. р., также осмотрена в 2020 г. При осмотре: жалобы на выраженные двигательные нарушения (не сидит, не стоит, не ходит). По данным анамнеза: перинатальный анамнез неотягощен; до 12 мес развитие по возрасту; с 6 мес отмечалась мышечная гипотония. Походка была нарушена в 15 мес; в 1,5 года навык ходьбы утрачен. В динамике отмечается нарастание мышечной слабости. Наследственный анамнез неотягощен (родственников со СМА не было выявлено).

При генетическом анализе от 22.05.2017 выявлена делеция 7–8-го экзонов гена SMN1 в гомозиготном состоянии; количество копий гена SMN2 (анализ от 05.06.2017) — 3 копии экзона 7 и 2 копии экзона 8. Установлен диагноз СМА 5q 2-го типа.

В неврологическом статусе: девочка в сознании; инструкции понимает и выполняет. Речь: дизартрия. Черепно-мозговые нервы: снижение глоточного и небного рефлексов. Фасцикуляции языка. Конечности гипотрофичны в проксимальных отделах. Мышечная гипорефлексия, гипотония. Снижение мышечной силы, преимущественно в проксимальных отделах конечностей: мышечная сила в руках снижена до 2–3 баллов, в ногах — до 2 баллов.

Миопатические приемы при вставании из положения сидя, миопатическая походка. Самостоятельно проходит расстояние 3–5 м, после этого требуется опора или поддержка. Тремор пальцев вытянутых рук.

В сентябре 2020 г. начата терапия рисдипламом в условиях дневного стационара ДККБ. Ребенок удовлетворительно перенес инициацию терапии и до настоящего времени ежедневно принимает рисдиплам.

Оценка по HFMSE в динамике у этого ребенка постоянно увеличивается (что отражает более позитивную тенденцию по сравнению с 2 другими представленными пациентками): в 2022 г. она составила 43 баллов, в 2023 г. — 45 баллов, в 2024 г. — 46 баллов, в 2025 г. — 48 баллов. Таким образом, положительная динамика в данном случае была как объективной, так и субъективной.

Клинический случай 4

Пациентка 4, 2017 г. р., находится под нашим наблюдением с 2020 г. При осмотре в 2020 г.: жалобы на выраженные двигательные нарушения (не ползает, не сидит, не стоит, не ходит). По данным анамнеза: перинатальный анамнез неотягощен. После 1 года назначен массаж, однако отмечались нарастание мышечной слабости, регресс в моторном развитии; перестала сидеть без поддержки.

При генетическом анализе от 19.09.2019 выявлена делеция 7–8-го экзонов гена SMN1 в гомозиготном состоянии; количество копий гена SMN2 (анализ от 05.10.2019) — 3. Наследственный анамнез неотягощен (родственников со СМА не было выявлено). Установлен диагноз СМА 5q 2-го типа.

В неврологическом статусе: сознание ясное; высшие психические функции не нарушены. Речь фразовая, дизартрия. Глотание не нарушено, однако быстро устает жевать и старается быстрее проглотить пищу. Голову удерживает, но при длительном вертикальном положении может ронять голову (контроль положения головы нарушается). Сидит только при поддержке, с опорой. Может поднимать руки выше уровня головы только попеременно, удерживая руку в этом положении лишь кратковременно. В положении на животе может приподнимать голову на несколько секунд. Мышечная сила в проксимальных отделах рук, в проксимальных и дистальных отделах ног — 2 балла; в дистальных отделах рук — 3 балла. Мышечная гипотония, арефлексия. Чувствительных нарушений не выявлено.

В сентябре 2020 г. начата терапия рисдипламом в условиях дневного стационара ДККБ. Ребенок удовлетворительно перенес инициацию терапии и до настоящего времени ежедневно принимает рисдиплам.

На фоне терапии рисдипламом отмечается улучшение функции глотания и жевания.

Оценка по HFMSE в динамике у этого ребенка демонстрирует положительную динамику, со стабилиза-

цией показателя в последние 2 года (2024–2025 гг.); родители также отмечают субъективное улучшение общего состояния ребенка.

Наши наблюдения позволяют сделать следующие выводы:

1. Рисдиплам активно применяется в реальной клинической практике >5 лет.
2. Доказаны благоприятные безопасность и переносимость рисдиплама в условиях реальной клинической практики.
3. На протяжении длительного периода лечения пациенты демонстрируют высокий уровень приверженности терапии.

4. Преимущества рисдиплама, которые чаще отмечают пациенты: неинвазивный путь введения, удобство домашнего применения, эффективность и безопасность.
5. Ухудшение по шкалам оценки СМА со временем отмечается у подавляющего большинства пациентов с клиническими проявлениями заболевания, несмотря на проводимую патогенетическую терапию (этот феномен чаще всего связан с прогрессированием ортопедических нарушений). Однако при отсутствии патогенетической терапии темп прогрессирующего ухудшения двигательных функций, развития контрактур и сколиоза несравнимо выше, чем на фоне лечения.



Чтобы ознакомиться с медицинской информацией по препарату рисдиплам, можно отсканировать приведенный ниже QR-код, перейти по ссылке: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/evrysdi> или позвонить по телефону: +7 495 229 29 99 (распечатанная медицинская информация будет выслана по указанному Вами адресу).

При наличии симптомов СМА 5q или миодистрофии Дюшенна для проведения молекулярно-генетической диагностики можно направить заявку по телефону горячей линии: 8-800-100-17-35 или на сайте: <https://диагностикасмаимдд.рф>.

Материал подготовлен О.А. Пылаевой.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-81-85>



Для цитирования: Резолюция совета экспертов «Открытые вопросы ведения пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа». Русский журнал детской неврологии 2026;21(1):81–5.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-81-85>

For citation: Resolution of the Expert Council “Open questions in the management of patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2”. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(1):81–5. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-81-85>

Резолюция совета экспертов «Открытые вопросы ведения пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа»

Resolution of the Expert Council “Open questions in the management of patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2”

14 декабря 2025 г. состоялся совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты обсудили текущие достижения и ответили на ряд нерешенных вопросов ведения пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа (НЦЛ-2) с целью дальнейшего улучшения оказания медицинской помощи в России.

В ходе совета экспертов были рассмотрены следующие вопросы:

- результаты российского многолетнего опыта ферментозаместительной терапии (ФЗТ) пациентов с НЦЛ-2;
- алгоритм мониторинга пациентов с НЦЛ-2, получающих ФЗТ, на основе международного и российского опыта;
- алгоритм профилактики осложнений, связанных с интрацеребровентрикулярными (ИЦВ) инфузиями у детей с НЦЛ-2, на основе международного и российского опыта;
- современные возможности применения устройства центрального венозного доступа (central venous access device, CVAD) для проведения ИЦВ инфузий;
- современные возможности замедления дегенерации сетчатки глаз у детей с НЦЛ-2 на основе международного опыта.

В заседании приняли участие эксперты:

- Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва;
- Михайлова Светлана Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая психоневрологическим отделением для детей с врожденной и наследственной генетической патологией Российской детской клинической больницы — филиала ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва;
- Лобанова Виктория Сергеевна, врач-невролог, заведующая отделением наследственных нарушений обмена веществ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», заведующая отделением видеоэлектроэнцефалографического мониторинга Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, г. Москва;
- Решиков Дмитрий Александрович, нейрохирург, Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва;
- Лобанкин Павел Владимирович, врач-нейрохирург, ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва;

- Попов Владимир Евгеньевич, главный внештатный детский специалист нейрохирург Московской области, старший научный сотрудник детского хирургического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», г. Москва;
- Шеремет Наталия Леонидовна, д.м.н., врач-офтальмолог, доцент, главный научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», г. Москва.

Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа (синоним: поздняя инфантильная форма нейронального цероидного липофусциноза; историческое название: болезнь Бильшовского—Янскóго) — тяжелая непрерывно прогрессирующая лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Патогенные варианты в гене *TPP1* приводят к недостаточной активности лизосомного фермента трипептидилпептидазы-1 и избыточному накоплению липофусцин-подобного цероидного липопигмента. Продолжающееся накопление субстрата в клетках, в том числе головного мозга и сетчатки глаза, нарушает их функцию и в итоге приводит к необратимым структурным изменениям тканей и гибели больного. Классическая форма НЦЛ-2, как правило, манифестирует в возрасте от 2 до 4 лет. С течением времени наблюдаются неуклонно прогрессирующая деградация интеллектуальных и двигательных функций, потеря остроты зрения, учащение эпилептических приступов, резистентных к антиэпилептической терапии. При естественном течении классическая форма НЦЛ-2 быстро прогрессирует, приводя к тяжелой инвалидизации ребенка к 6–7 годам жизни и, как правило, к его смерти в течение первых 10 лет жизни [11–13, 19, 24]. НЦЛ-2 является одним из наиболее распространенных типов нейронального цероидного липофусциноза [25]. В настоящее время только для НЦЛ-2 разработана и зарегистрирована Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) патогенетическая ФЗТ [7, 8, 23].

Обсудив международные и российские результаты ФЗТ, эксперты пришли к выводу о том, что задержка старта ФЗТ приводит к худшим клиническим исходам. **ФЗТ должна быть начата как можно раньше после подтверждения диагноза, до появления явных симптомов (пресимптоматическая ФЗТ).**

По данным A. Schulz и соавт., эффективность ФЗТ при НЦЛ-2 в значительной мере определялась ее ранним началом. Так, было показано, что пациенты, получившие ФЗТ до развития симптомов, имели лучшие исходы по времени до достижения необратимого снижения на 2 балла или достижения оценки 0 баллов при оценке моторной и речевой функций по шкале клинической оценки НЦЛ-2 в сравнении с пациента-

ми, начавшими ФЗТ после 3 лет, после развития симптомов [20]. Выявлению пациентов до развития симптомов могут способствовать проведение скрининга сибсов и включение НЦЛ-2 в расширенный неонатальный скрининг [3, 5, 10]. **Для выявления пациентов на ранней стадии заболевания после манифестации симптомов необходимо организовывать и проводить селективные скрининги [17].**

Эксперты пришли к выводу о необходимости актуализировать важность мониторинга клинического статуса пациентов с НЦЛ-2. **Регулярный мониторинг позволяет своевременно корректировать проводимую симптоматическую терапию и индивидуализировать подход к оказанию медицинской помощи [27].** Оценку клинического статуса необходимо проводить каждые 6–12 мес. Мониторинг особенно критичен в фазу быстрого прогрессирования классической формы НЦЛ-2 в возрасте 3–6 лет. Важно, чтобы мониторинг проводили одни и те же специалисты [4, 12].

Приверженность терапии может оказывать влияние на эффективность ФЗТ. Показатели зависимости исходов заболевания от количества пропущенных доз препарата не опубликованы. В рамках клинических исследований (NCT01907087, NCT02485899) было показано, что средний темп снижения моторно-речевого показателя за 48-недельный период составляет примерно 2 балла у пациентов с НЦЛ-2 без ФЗТ [21]. Можно считать, что пропуск 2 последовательных доз препарата для ФЗТ может оказать негативное влияние на эффективность терапии, особенно в фазу быстрого прогрессирования заболевания.

Проведение ИЦВ инфузий с помощью резервуара Оммайя требует наличия специальных мануальных навыков у медицинского персонала. При выполнении процедуры неквалифицированными специалистами высок риск повреждения резервуара и/или инфицирования системы для ИЦВ инфузии. Поэтому существует необходимость внедрения в клиническую практику новых хирургических устройств для интравентрикулярной ФЗТ. **Анализ международного опыта показывает преимущества проведения ИЦВ инфузий с использованием CVAD у пациентов с НЦЛ-2.** Данный способ проведения ФЗТ характеризуется более простым в техническом плане способом введения препарата, увеличенным периодом использования порт-системы, снижением потреб-

ности в седации пациентов и потенциальным снижением частоты инфекционных осложнений [1, 2, 16]. Кроме того, родителям детей с НЦЛ-2 психологически комфортнее, когда порт для пункции располагается на грудной клетке ребенка, а не на его голове. Применение CVAD может снизить частоту инфекционных осложнений, так как область локализации порта (подкожно на передней части грудной клетки) не требует бритья волос и проще обрабатывается дезинфицирующими растворами. Установка порта CVAD возможна в 2 точках на грудной клетке: в подключичной области справа и слева. С этой целью можно использовать импрегнированный антибиотиком вентрикулярный катетер для прямого соединения с рентгенположительным удлинителем CVAD через угловой коннектор. Специфических критериев и ограничений по возрасту для установки CVAD нет. В случае возможности установки как резервуара Омма, так и CVAD нейрохирург должен донести преимущества и недостатки обоих методов хирургического доступа до законного представителя ребенка, который примет решение об установке резервуара Омма или CVAD.

Инфекционные осложнения, связанные с устройством, могут привести к пропуску ИЦВ инфузий, что, в свою очередь, может повлиять на эффективность ФЗТ. Для снижения риска развития инфекционных осложнений необходимо строгое соблюдение правил асептики на этапе подготовки пациента (например, мытье волос и сбривание волос в области резервуара; пациента необходимо разместить в индивидуальной палате) и проведения ИЦВ инфузии. Помещения, в которых проводятся ИЦВ инфузии, должны проходить стандартную санитарную обработку и консервироваться до инфузии. Необходимо использовать рециркуляторы во время ИЦВ инфузии, допускать присутствие только причастного к этой процедуре медицинского персонала, проводить многоэтапную обработку дезинфицирующими растворами места пункции порта. Обязательно использование двух пар стерильных перчаток при проведении пункции. Медицинский персонал должен быть одет в стерильный халат, шапочку, бахилы и маску. При неудовлетворительной пункции процедуру необходимо повторить с самого начала — со смены стерильных хирургических перчаток, повторной обработки кожи пациента в области пункции и с использованием новой стерильной иглы Губера. После процедуры требуется соблюдать санитарные правила: не снимать повязку в течение 24 ч после выписки, не мочить волосы 3 дня после выписки, не расчесывать область локализации порта. Необходимо информировать лиц, сопровождающих пациента, что при появлении покраснения, отека, болезненности в области порта, повышении температуры тела необходимо обра-

титься к лечащему врачу [6, 22]. Важно, чтобы инфузии выполняла одна и та же команда медицинского персонала, обученного проведению ИЦВ инфузии.

С целью своевременного выявления инфекционных осложнений у пациентов с НЦЛ-2, получающих ФЗТ, необходимо перед каждой ИЦВ инфузией осматривать область размещения порта на предмет наличия признаков местного воспаления и/или нарушения целостности резервуара, измерять температуру тела пациента. Также перед каждой инфузией препарата ФЗТ необходимо забирать 2–3 мл ликвора для цитологического исследования и посева на питательные среды. Забранный ликвор нельзя вводить обратно в порт. Для надежного выявления медленно растущих бактерий, таких как *Cutibacterium acnes*, культуры инкубируют минимум 7 дней [9]. В случае инфицирования системы для ИЦВ инфузии она должна быть удалена, а пациенту — проведен курс антибактериальной терапии (с учетом чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам). Через 2 дня после курса антибактериальной терапии необходимо выполнить люмбальную пункцию, чтобы подтвердить санацию ликвора. После подтверждения санации ликвора, при отсутствии бактерий в цереброспинальной жидкости после 7 дней микробиологического культивирования, можно имплантировать новое устройство. При этом интравентрикулярный катетер необходимо установить в новой точке с противоположной стороны, так как в старом канале образуется бактериальная пленка, которая повышает риск развития инфекционных осложнений.

У пациентов с НЦЛ-2 в результате дегенерации сетчатки в центральной зоне снижаются острота зрения и цветовое восприятие. **С клинической и диагностической точки зрения ведущим симптомом является снижение остроты зрения, которое проявляется на ранней стадии заболевания и оказывает существенное влияние на качество жизни.** Офтальмологические проявления коррелируют со степенью нарушения неврологических функций и возрастом пациента. Развитие частичной атрофии зрительного нерва является вторичным к атрофии наружных слоев сетчатки [14]. Потеря центральной толщины сетчатки при естественном течении НЦЛ-2 происходит по сигмоидальной (S-образной) кривой: постепенное начало потери центральной толщины сетчатки и сопутствующих зрительных симптомов, далее в возрасте 4–6 лет — ускоренное снижение центральной толщины сетчатки, далее — второе плато («уровень пола», level floor), при котором большинство фоторецепторов в центральной зоне утрачены [11].

Данные международного опыта демонстрируют целесообразность проведения интравитреальной (ИВТ) ФЗТ rhTRP1 у пациентов с НЦЛ-2. Пилотные клинические исследования демонстрируют замедление анатомиче-

ской дегенерации сетчатки и временную стабилизацию остроты зрения [15, 26]. Для замедления анатомической дегенерации сетчатки и стабилизации остроты зрения у детей требуется регулярное ИВТ введение rhTTP1, при этом ИЦВ и ИВТ инфузии целесообразно проводить одновременно, так как ИВТ введение требует седации/наркоза у детей [18]. Старт ИВТ целесообразно начинать до развития офтальмологических нарушений. Для мониторинга оценки глубины офтальмологических нарушений необходимо использовать шкалу Weill Cornell LINCL Ophthalmic Severity Scale [14]. Старт ИВТ на стадии II–IV по шкале Weill Cornell LINCL Ophthalmic Severity Scale свидетельствует о том, что дегенерация сетчатки началась, и время уже упущено. Старт ИВТ на стадии V по шкале Weill Cornell LINCL Ophthalmic Severity Scale нецелесообразен!

Опираясь на результаты реальной клинической практики и международный опыт оказания медицинской помощи пациентам с НЦЛ-2, эксперты сформулировали следующую резолюцию:

1. ФЗТ следует начать как можно раньше после подтверждения диагноза. Лучшие клинические исходы наблюдаются в группе пациентов, в которой старт ФЗТ осуществлен до появления симптомов (пресимптоматическая ФЗТ).

2. Рекомендовать следующие сроки и методы оценки клинического статуса пациента с НЦЛ-2:

- оценка клинического статуса пациента по 4 доменам (двигательная функция, речевая функция, эпилептические приступы, зрительная функция) шкалы CLN2 Clinical Rating Scale при установлении диагноза, перед стартом ФЗТ и далее через каждые 12 мес;
- проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга при установлении диагноза и далее через 1–2 года;
- осмотр офтальмолога и оценка тяжести офтальмологических нарушений по шкале Weill Cornell LINCL Ophthalmic Severity Scale при установлении диагноза и далее каждые 6 мес;
- проведение электроэнцефалографии при установлении диагноза и далее каждые 6 мес;
- проведение электрокардиографии при установлении диагноза и далее у пациентов без сердечной патологии каждые 6 мес;
- осмотр психологом с оценкой психологического развития детей (шкалы Merrill–Palmer Revised Scale, Leiter-3) при установлении диагноза и далее каждые 6–12 мес;
- осмотр неврологом при установлении диагноза и далее ежемесячно;

- оценка необходимости симптоматической терапии при установлении диагноза и далее при каждом визите.

3. Рекомендовать проведение ИЦВ инфузий rhTTP1 с использованием CVAD у пациентов с НЦЛ-2. Использование CVAD у пациентов с НЦЛ-2 может быть более предпочтительным в сравнении с использованием резервуара Оммайя в связи с более простым в техническом плане способом введения препарата, увеличенным периодом использования порт-системы, снижением потребности в седации пациентов и потенциальным снижением частоты инфекционных осложнений.

4. Инфекционные осложнения, связанные с устройством, могут привести к пропуску ИЦВ инфузий, что, в свою очередь, может негативно повлиять на эффективность ФЗТ. Для снижения риска развития инфекционных осложнений необходимо проводить осмотр пациента и места пункции, цитологический и микробиологический анализы ликвора перед каждой инфузией, строго соблюдать правила асептики на этапе подготовки пациента, во время проведения ИЦВ инфузии и после нее.

5. Согласованы критерии инфицирования системы для ИЦВ инфузии:

- показатели ликвора: цитоз выше 20/мм³ (20 клеток в 1 мкл), уровень глюкозы <3 ммоль/л, повышение уровня общего белка ликвора и положительный посев;
- общий анализ крови: лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов;
- повышение уровня С-реактивного белка в крови;
- повышение температуры тела.

В данной ситуации рекомендованы удаление системы для ИЦВ инфузии и проведение курса антибактериальной терапии.

6. Рекомендованы разработка протокола регулярных ИВТ введений rhTTP1 и внедрение его в клиническую практику с целью замедления анатомической дегенерации сетчатки и стабилизации остроты зрения у детей с НЦЛ-2. При этом ИЦВ и ИВТ инфузии целесообразно проводить одновременно.

7. Указать на необходимость разработки и публикации методических рекомендаций по оказанию медицинской помощи пациентам с НЦЛ-2.

8. Указать на необходимость разработки и публикации протокола проведения ИЦВ инфузий.

9. С целью выявления пациентов на доклинической стадии заболевания перспективным является включение НЦЛ-2 в перечень заболеваний, выявляемых с помощью расширенного неонатального скрининга.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Aylward S.C., Pindrik J., Abreu N.J. et al. Cerliponase alfa for CLN2 disease, a promising therapy. *Expert Opin Orphan Drugs* 2020;8(11):445–54.
2. Boop S., Nistal D., Barrios-Anderson A. et al. Novel surgical approach for intraventricular cerliponase alfa enzyme replacement therapy via central venous access device (CVAD) port in neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease. *Childs Nerv Syst* 2025;41(1):172. DOI: 10.1007/s00381-025-06822-4
3. Breuillard D., Ouss L., Le Normand M.T. et al. Ceroid lipofuscinosis type 2 disease: effective presymptomatic therapy – oldest case of a presymptomatic enzyme therapy. *Eur J Neurol* 2024;31(9):e16324. DOI: 10.1111/ene.16324
4. Brineura Treatment for CLN2 Disease – The Managed Access Agreement. Available at: <https://www.rd-rp.com/managed-access-agreement-resources>.
5. Columbia University Irving Medical Center, NewYork-Presbyterian Hospital, and the New York State Department of Health. “Conditions Screened”. GUARDIAN Study. 2021. Available at: <https://guardian-study.org/overview/>.
6. De Los Reyes E., Lehwald L., Augustine E.F. et al. Intracerebroventricular cerliponase alfa for neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease: clinical practice considerations from US clinics. *Pediatr Neurol* 2020;110:64–70. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.018
7. EMA. Available at: <https://www.ema.europa.eu/>.
8. FDA. Available at: <https://www.fda.gov/>.
9. Fote G.M., Schafenacker A., Singh J. et al. Management of positive cerebrospinal fluid cultures from intraventricular reservoirs of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 patients: one institution’s experience. *J Neurosurg Pediatr* 2025;36(5):649–56. DOI: 10.3171/2025.4.PEDS24452
10. Jones S.A., Cheillan D., Chakrapani A. et al. Application of a novel algorithm for expanding newborn screening for inherited metabolic disorders across Europe. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(1):20. DOI: 10.3390/ijns8010020
11. Kovacs K.D., Patel S., Orlin A. et al. Symmetric age association of retinal degeneration in patients with CLN2-associated Batten disease. *Ophthalmol Retina* 2020;4(7):728–36. DOI: 10.1016/j.oret.2020.01.011
12. Mole S.E., Schulz A., Badoe E. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):185. DOI: 10.1186/s13023-021-01813-5
13. Nickel M., Simonati A., Jacoby D. et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2(8):582–90. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30179-2
14. Orlin A., Sondhi D., Witmer M.T. et al. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky–Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. *PLoS One* 2013;8(8):e73128. DOI: 10.1371/journal.pone.0073128
15. Priglinger C., Courage C., Maier E.M. et al. Enzyme replacement therapy in CLN2-associated retinopathy. *Klin Monbl Augenheilkd* 2025;242(3):213–8. DOI: 10.1055/a-2528-7886
16. Read J., Donald A., Rhead S. et al. Chest-sited intraventricular access devices for cerliponase alfa infusion in Batten disease at a single tertiary United Kingdom pediatric center. *J Neurosurg Pediatr* 2025;37(1):87–94. DOI: 10.3171/2025.7.PEDS25222
17. Rodrigues D., de Castro M.J., Crujeiras P. et al. The LINCE Project: a pathway for diagnosing NCL2 disease. *Front Pediatr* 2022;10:876688. DOI: 10.3389/fped.2022.876688
18. Rogers D.L., Blind J.E., Kienzie T. et al. Same-day approach for combined intravitreal and intracerebroventricular enzyme replacement therapy to prevent retinal disease progression in children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. *Pediatr Neurol* 2025;170:1–3. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.06.007
19. Sampaio L.P.B., Manreza M.L.G., Pessoa A. et al. Clinical management and diagnosis of CLN2 disease: consensus of the Brazilian experts group. *Arq Neuropsiquiatr* 2023;81(3):284–95. DOI: 10.1055/s-0043-1761434
20. Schulz A., de los Reyes E., Specchio N. et al. Cerliponase alfa for the treatment of CLN2 disease in a patient cohort including children under 3 years of age. 20th Annual World Symposium, 2024, San Diego, USA.
21. Schulz A., Ajayi T., Specchio N. et al. CLN2 Study Group. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med* 2018;378(20):1898–907. DOI: 10.1056/NEJMoa1712649
22. Schwering C., Kammler G., Wibbeler E. et al. Development of the “Hamburg Best Practice Guidelines for ICV-Enzyme Replacement therapy (ERT) in CLN2 Disease” based on 6 years treatment experience in 48 patients. *J Child Neurol* 2021;36(8):635–41. DOI: 10.1177/0883073821989154
23. Shock M., Nigro E., Donner E.J., Whitney R. CLN2 disease: current understandings, challenges, and future directions. *J Child Neurol* 2026;41(1):118–34. DOI: 10.1177/08830738251374539
24. Specchio N., Pietrafusa N., Trivisano M. Changing times for CLN2 disease: the era of enzyme replacement therapy. *Ther Clin Risk Manag* 2020;16:213–22. DOI: 10.2147/TCRM.S241048
25. Warrier V., Vieira M., Mole S.E. Genetic basis and phenotypic correlations of the neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochim Biophys Acta* 2013;1832(11):1827–30. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.03.017
26. Wawrzynski J., Martinez A.R., Thompson D.A. et al. First in man study of intravitreal tripeptidyl peptidase 1 for CLN2 retinopathy. *Eye (Lond)* 2024;38(6):1176–82. DOI: 10.1038/s41433-023-02859-4
27. Williams R.E., Adams H.R., Blohm M. et al. Management strategies for CLN2 disease. *Pediatr Neurol* 2017;69:102–12. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.034

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-86-97>



Немедицинская замена антиэпилептических препаратов при эпилепсии: клинические риски и консенсусные рекомендации по их минимизации. Резолюция экспертного совета неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа (28 марта 2026 г.)

Non-medical switching of antiepileptic drugs in epilepsy: clinical risks and consensus recommendations for their minimization. Resolution of the Central Federal District Board of Experts in Neurology and Epileptology (March 28, 2026)

Для цитирования: Немедицинская замена антиэпилептических препаратов при эпилепсии: клинические риски и консенсусные рекомендации по их минимизации. Резолюция экспертного совета неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа (28 марта 2026 г.). Русский журнал детской неврологии 2026;21(1):86–97.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-86-97>

For citation: Non-medical switching of antiepileptic drugs in epilepsy: clinical risks and consensus recommendations for their minimization. Resolution of the Central Federal District Board of Experts in Neurology and Epileptology (March 28, 2026). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2026;21(1):86–97. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2026-21-1-86-97>

28 марта 2026 г. состоялось заседание экспертного совета неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа под председательством профессора Ермоленко Н.А., посвященное проблеме немедицинской (административной или экономически мотивированной) замены антиэпилептических препаратов и связанных с ней клинических рисков.

Участники экспертного совета: Ермоленко Н.А. (г. Воронеж), Рудакова И.Г. (г. Москва), Агафонова М.А. (г. Брянск), Гелажис А.А. (г. Калуга), Жданкина А.С. (г. Липецк), Калмыкова Г.В. (г. Белгород), Козлова А.В. (г. Владимир), Корнукова Ю.А. (г. Воронеж), Кахно В.Г. (г. Калуга), Новиков А.Е. (г. Иваново), Щукина И.Г. (г. Воронеж), Федорова Л.В. (г. Брянск).

Введение

Эпилепсия является хроническим неврологическим заболеванием, требующим длительной, часто пожизненной фармакотерапии, с распространенностью в десятки миллионов случаев во всем мире. Достижение и поддержание медикаментозной ремиссии определяют качество жизни, социальную адаптацию и трудоспособность пациентов. Ключевую роль в этом играют современные антиэпилептические препараты (АЭП) с высокой эффективностью и благоприятным профилем переносимости, среди которых ламотриджин, безусловно, занимает одно из ведущих мест со-

гласно международным и российским рекомендациям [5, 29].

В последние годы проблема немедицинской замены АЭП приобретает все большую клиническую значимость в связи с расширением ассортимента воспроизведенных препаратов и особенностями систем лекарственного обеспечения, включая тендерные механизмы обеспечения препаратами и ограничение ассортимента в аптечных сетях.

Антиэпилептическая терапия предъявляет высокие требования как к эффективности, так и к переносимости лечения. Данные параметры зависят от множе-

ства факторов. При этом ключевое значение имеет выбор не только фармакологической группы и действующего вещества (определяющего международное непатентованное наименование (МНН)), но и конкретного препарата в рамках одного МНН, т. е. выбор торгового наименования [15].

Как свидетельствуют международные и отечественные данные [11, 13, 18], немедицинская (административная или экономически мотивированная) замена АЭП сопряжена с риском утраты контроля над приступами, снижением приверженности терапии и ухудшением качества жизни пациентов. В связи с этим далеко не случайна обеспокоенность экспертного сообщества, нашедшая отражение в документах регуляторных органов большинства стран Евросоюза и США, которые вводят обоснованные ограничения в практику взаимозаменяемости АЭП [17]. Существуют обоснованные опасения, что общепринятые критерии биоэквивалентности, применяемые для дженериков, не гарантируют терапевтическую эквивалентность и сохранение ремиссии при замене оригинальных АЭП на воспроизведенные препараты [20]. Особую тревогу эта проблема вызывает в отношении лекарственных средств с узким терапевтическим индексом и тех АЭП, метаболизм которых зависит от индивидуальных особенностей организма и может существенно различаться у разных пациентов [19]. Так, в исследованиях замен АЭП в рамках МНН (в том числе при переходе с одного дженерического препарата на другой) ухудшение состояния (эффективности и/или переносимости) при замене препарата было отмечено не менее чем у 1/3 пациентов в зависимости от исследования: 29 % (Crawford и соавт., 1996), 65 % (Berg и соавт., 2008), 67,8 % (Wilner, 2004), 58 % (Haskins и соавт., 2005) [15].

Антиэпилептические препараты относятся к лекарственным средствам с узким терапевтическим индексом, для которых небольшие изменения концентрации в крови могут приводить к клинически значимым последствиям. Это в полной мере касается ламотриджина: данные крупных рандомизированных и наблюдательных исследований показывают его высокую эффективность и переносимость, но при этом подчеркивают чувствительность к колебаниям экспозиции и важность стабильности терапии [13].

Особое место занимает Сейзар — значительный клинический опыт применения препарата в России подтверждает его эффективность и безопасность в широком спектре клинических ситуаций: от детей до пожилых лиц, включая женщин репродуктивного возраста и пациентов с коморбидной патологией [1–4, 6, 7, 9, 16]. Авторы многих работ подчеркивают: немедицинская замена препарата у пациентов, достигших ремиссии при применении Сейзара, клинически неоправдана и несет в себе потенциальные риски.

Цель настоящего экспертного совета — формирование консенсусной позиции в отношении мер и рекомендаций, направленных прежде всего на предотвращение немедицинской замены АЭП у пациентов с эпилепсией и минимизацию клинических рисков в случае ее неизбежности.

Проблема биоэквивалентности и клинической взаимозаменяемости антиэпилептических препаратов

Биоэквивалентность определяется как сопоставимость скорости и степени всасывания активного вещества из 2 лекарственных форм, оцениваемая по показателям AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация—время») и C_{max} (максимальная концентрация в плазме крови) с 90 % доверительным интервалом в пределах 80–125 % [27].

Эти критерии применяются к широкому кругу лекарственных средств, включая АЭП, и лежат в основе регистрации дженерических препаратов.

Однако для препаратов с узким терапевтическим индексом, к которым относятся многие антиэпилептические средства, формальная биоэквивалентность не гарантирует клинической взаимозаменяемости. M. Bialer и соавт. [20] показали, что даже при соблюдении регуляторных критериев биоэквивалентности переход с оригинала на дженерик или между дженериками может сопровождаться клинически значимыми колебаниями концентрации у отдельных пациентов.

M. Holtkamp и W.H. Theodore подчеркивают, что для пациентов с эпилепсией даже небольшие колебания концентрации АЭП, укладывающиеся в рамки биоэквивалентности, могут приводить к срыву ремиссии или появлению побочных эффектов [23]. В отношении ламотриджина, являющегося препаратом первой линии при лечении фокальной и генерализованной эпилепсии [5, 29], этот риск особенно значим.

Различия в составе вспомогательных веществ, технологии производства и профиле высвобождения между индивидуальными формами препаратов способны влиять на скорость растворения и биодоступность. Даже при формальном соблюдении критериев биоэквивалентности эти различия могут иметь значение для конкретного пациента с эпилепсией.

Согласно данным российских клинических исследований и наблюдательных программ [1–4, 6, 7, 9, 16], Сейзар демонстрирует стабильную эффективность и благоприятный профиль безопасности при длительном применении в педиатрической, подростковой и взрослой популяциях. Ключевыми характеристиками терапии являются высокая степень удержания на терапии, низкая частота побочных эффектов и сохранность когнитивных функций при лечении как генерализованных, так и фокальных эпилепсий. Допол-

нительное подтверждение эффективности Сейзара получено в многоцентровом клиническом обзоре у женщин с идиопатической генерализованной эпилепсией [4], где отмечено положительное влияние Сейзара не только на контроль над приступами, но и на качество жизни и эмоциональный статус пациентов.

На основании этой доказательной базы экспертный совет Центрального федерального округа определяет ламотриджин (Сейзар) в качестве «золотого стандарта» терапии эпилепсии у детей и взрослых. В данном контексте немедицинская замена Сейзара на иные воспроизведенные формы ламотриджина или другие АЭП, особенно у пациентов, достигших ремиссии, представляет собой клинически неоправданный риск, который не может быть обоснован исключительно экономическими или организационными соображениями.

Клинические последствия немедицинской замены антиэпилептических препаратов

Систематический обзор М. Yamada и Т.Е. Welty [19], включивший проспективные и ретроспективные исследования, продемонстрировал неоднородность исходов при замене АЭП в рамках одного МНН. В контролируемых условиях часть пациентов перенесла замену без ухудшения, однако в реальной клинической практике описаны случаи учащения приступов, появления побочных эффектов и снижения приверженности терапии. Авторы подчеркивают необходимость индивидуальной оценки риска и участия лечащего врача в принятии решения о замене.

М. Holtkamp и W.H. Theodore [23] отмечают, что пациенты с эпилепсией особенно уязвимы к незначительным колебаниям концентраций АЭП и автоматическая замена препарата, включая замену ламотриджина, может быть небезопасной. Эти выводы согласуются с результатами фармакокинетического моделирования и клинической практики.

На практике эффективность и переносимость менее дорогостоящего дженерического препарата может оказаться хуже, что, безусловно, не оправдывает экономии средств. Около 2/3 врачей отметили срыв ремиссии после замены АЭП в рамках одного МНН, что в ряде случаев приводило к травмам, потере работы и повышению частоты обращения пациентов за медицинской помощью (М.А. Berg и соавт., 2008; S. Elmer и соавт., 2022). Важно, что ремиссия на фоне приема АЭП не является стойким состоянием, возобновление приступов может произойти по многим причинам, и замена торговой версии АЭП может вызвать срыв ремиссии в результате изменения концентрации в крови препаратов, признанных биоэквивалентными [15].

Наиболее уязвимой популяцией в отношении немедицинской замены АЭП являются пациенты с до-

стигнутой медикаментозной ремиссией, поскольку у них переход на другой препарат может не только спровоцировать рецидив, но и снизить вероятность последующего восстановления ремиссии. При этом стоит подчеркнуть, что срыв ремиссии отнюдь не сводится к эпизоду приступа в ближайшие сроки после вмешательства. Речь идет о запуске порой необратимых нейробиологических процессов, которые, формируя патологическую пластичность нейронных сетей, нередко приводят к прогрессивному ухудшению течения эпилепсии, утрате ранее достигнутой терапевтической стабильности и формированию резистентности к антиэпилептической терапии.

Ретроспективный анализ причин срыва ремиссии у 220 пациентов в Московской области (2011) выявил доминирующую роль ятрогенных факторов в срыве медикаментозной ремиссии (81,5 %), среди которых преобладал фактор быстрого, одномоментного перехода с эффективного АЭП на аналог внутри одного МНН (60,5 %). Исходами такой замены стали утрата ремиссии у 71 % пациентов, развитие эпилептического статуса у 3,75 % пациентов, необходимость в неотложной помощи или госпитализации у 51,9 % больных. В 86,2 % случаев потребовалось возвращение к исходному препарату и/или увеличение количества принимаемых АЭП: у 58 % пациентов была увеличена терапевтическая доза, а у 60 % возникла необходимость перехода от моно- к политерапии [12]. Отдаленные результаты (через 1,5–2,0 года) свидетельствовали о том, что лишь 32,9 % пациентов смогли восстановить исходный уровень контроля над приступами [14].

Полученные данные демонстрируют, что даже замену «дженерик к дженерику» нельзя рассматривать как нейтральную. Для пациентов, достигших ремиссии при приеме конкретной формы препарата, сохранение именно этой терапии имеет самостоятельную клиническую ценность. Наблюдательные исследования и опыт реальной практики свидетельствуют, что немедицинская замена АЭП может сопровождаться изменением фармакокинетики, появлением побочных эффектов и снижением эффективности лечения. Российские работы [12, 14] подчеркивают актуальность проблемы взаимозаменяемости АЭП и фиксируют случаи ухудшения контроля над приступами при замене препарата по немедицинским причинам.

На этом фоне данные российских исследований [1–4, 6, 7, 9, 16] по длительному применению Сейзара в различных популяциях — у детей, подростков, женщин репродуктивного возраста и пациентов с коморбидной патологией — позволяют рассматривать стабильную терапию как значимый ресурс снижения клинических рисков и повышения качества жизни пациентов с эпилепсией. Таким образом, нарушение этой стабильности посредством немедицинской заме-

ны представляется клинически неоправданным вмешательством в успешно реализованную терапевтическую стратегию.

Помимо сугубо клинических рисков (утрата контроля над приступами), немедицинская замена несет в себе и серьезные психосоциальные угрозы. Изменение внешнего вида таблеток, упаковки или торгового наименования АЭП без предварительного обсуждения с пациентом нередко провоцирует тревогу, формирует недоверие к назначенному лечению, что ведет к пропускам приема и самовольной коррекции доз. Данный аспект приобретает особую значимость в контексте терапии ламотриджином, который часто применяется у пациентов с коморбидными психическими расстройствами: именно в этой когорте стабильность терапевтического режима и доверительный контакт с врачом являются фундаментом успешного лечения.

Исследования российских авторов подтверждают высокую приверженность терапии ламотриджином, что обусловлено его благоприятным профилем переносимости, удобством дозирования и положительным влиянием на когнитивные и аффективные функции [1–4, 6, 7, 9, 16]. Немедицинская замена препарата способна нивелировать эти достижения, подрывая доверие пациента и создавая предпосылки для снижения комплаентности, что в итоге ставит под угрозу эффективность всего лечебного процесса.

Группы пациентов с повышенным риском неблагоприятных последствий замены

С учетом международных и российских данных экспертный совет выделяет несколько групп пациентов, для которых немедицинская замена АЭП несет максимальный риск негативных последствий:

- 1) пациенты в длительной ремиссии. Пациенты, находящиеся в состоянии ремиссии 12 мес и более, относятся к группе наивысшего риска при немедицинской замене АЭП. Для них достигнутый контроль над приступами определяет возможность социальной и профессиональной реализации, планирования семьи. Срыв ремиссии после длительного бесприступного периода имеет серьезные медицинские и психосоциальные последствия;
- 2) пациенты детского и подросткового возраста. У детей и подростков стабильность антиэпилептической терапии критически важна для нормального когнитивного и психосоциального развития. Фармакокинетика АЭП в этой группе более вариабельна, что увеличивает непредсказуемость последствий замены. Кроме того, подростки и их родители часто восприимчивы к смене препарата и более склонны к нарушению режима приема при снижении доверия к препарату;

- 3) пациентки женского пола с эпилепсией (включая период беременности и ее планирования). У женщин с эпилепсией, особенно во время беременности и при ее планировании, стабильность терапии имеет первостепенное значение. Известно, что изменение схемы лечения в этот период может влиять на частоту приступов и тератогенный риск. Ламотриджин рассматривается как один из наиболее безопасных АЭП для женщин репродуктивного возраста и беременных при условии тщательного мониторинга концентрации. Экспертные документы Международной противоэпилептической лиги и наблюдательные данные показывают снижение частоты врожденных пороков развития на фоне увеличения доли назначений ламотриджина и сокращения применения вальпроата и карбамазепина [10, 24, 31];
- 4) пациенты пожилого возраста. У пожилых пациентов изменение фармакокинетики, наличие полипрагмазии и повышенная чувствительность к побочным эффектам АЭП делают любую замену особенно рискованной. На фоне стабильной терапии ламотриджином у пожилых пациентов отмечаются хорошая переносимость и низкий риск межлекарственных взаимодействий по сравнению с фермент-индуцирующими АЭП [22, 33];
- 5) пациенты с когнитивными нарушениями. При когнитивных нарушениях пациенты плохо распознают факт замены препарата, чаще допускают ошибки в приеме и не могут адекватно сообщать о побочных эффектах или изменении частоты приступов. В таких условиях стабильность терапии и предсказуемость схемы лечения имеют особое значение. Ламотриджин характеризуется благоприятным влиянием на когнитивные и аффективные функции и низким риском развития нейропсихологических побочных эффектов по сравнению с рядом других АЭП [25, 28, 30]. Немедицинская замена этого препарата у пациентов с когнитивными нарушениями может значительно повысить риск декомпенсации как эпилепсии, так и сопутствующих когнитивных расстройств;
- 6) пациенты с фармакорезистентной эпилепсией. У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией достигнутый частичный контроль приступов на фоне сложной комбинации АЭП часто является результатом длительного и сложного подбора терапии. Замена одного из компонентов может нарушить хрупкое равновесие и привести к ухудшению контроля над приступами. Исходя из этого, немедицинская замена у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией должна рассматриваться как клинически неоправданная.

Международный и российский опыт регулирования взаимозаменяемости антиэпилептических препаратов

Международная противоэпилептическая лига и ведущие регуляторные органы (Европейское агентство лекарственных средств, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) подчеркивают необходимость осторожного подхода к взаимозаменяемости АЭП и важность участия лечащего врача в принятии решения о замене [26, 32]. В ряде европейских стран ограничена автоматическая замена некоторых АЭП в аптечной сети без согласования с врачом. Так, например, рекомендации Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании [26] вводят разделение АЭП по уровню допустимости смены торгового наименования.

F. Fahoum и соавт. (2022) представили рекомендации израильской секции Международной противоэпилептической лиги по заменам АЭП в рамках МНН, требующим контроля концентрации в крови [21].

Международные рекомендации по применению оригинальных и дженерических АЭП, включая замену формы препарата, представлены в табл. 1.

Согласно рекомендациям экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии (2013), следует избегать замен одного дженерика на другой в связи с тем, что они могут иметь существенные фармакокинетические отличия; у пациента в состоянии ремиссии следует избегать любой замены препарата (оригинального на дженерик, дженерика на дженерик и дженерика на оригинальный), так как замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные

Таблица 1. Рекомендации по применению оригинальных и дженерических антиэпилептических препаратов, включая замену формы препарата (адаптировано из обзора M. Atif и соавт., 2016)

Table 1. Recommendations for the use of brand-name and generic antiepileptic drugs, including formulation switching (adapted from a review by M. Atif et al., 2016)

Страна Country	Организация Organization	Основные рекомендации Basic recommendations
США USA	Американская академия неврологии American Academy of Neurology	Применение дженерических АЭП возможно по рекомендации лечащего врача (перед заменой формы препарата пациенту рекомендовано проконсультироваться с лечащим врачом) The use of generic AED is permissible upon the recommendation of the treating physician (patients are advised to consult their physician prior to any formulation switching)
	Фонд эпилепсии Epilepsy Foundation	Замена на дженерические препараты требует информированности и согласия как врача, так и пациента Generic substitution requires the awareness and informed consent of both the physician and the patient
	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Food and Drug Administration	Можно ожидать, что терапевтически эквивалентные препараты (оригинальные и дженерические) будут иметь клинически эквивалентный эффект Therapeutically equivalent products (both brand-name and generic) are expected to yield clinically equivalent effects
	Американское общество эпилептологов American Epilepsy Society	Врач, имеющий знания и практический опыт в сфере лечения эпилепсии, на основании современных научных рекомендаций и клинического опыта принимает решение о выборе АЭП и дозы препарата с целью значительного сокращения частоты или прекращения приступов и предупреждения появления значимых побочных эффектов. Замена между формами АЭП запрещена без получения одобрения лечащего врача и согласия пациента Based on current clinical guidelines and practical expertise, a physician specialized in epilepsy management determines the choice of AED and dosage to achieve a significant reduction in or cessation of seizures, while preventing clinically significant adverse effects. Switching between different AED formulations is prohibited without the approval of the treating physician and the informed consent of the patient
Великобритания United Kingdom	Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи National Institute for Health and Care Excellence	Необходимо соблюдать особую осторожность при применении дженерических форм АЭП, имеющих сложную фармакокинетику, так как замена формы препарата в этом случае может вызвать значительное изменение терапевтического эффекта даже при минимальном изменении абсорбции Particular caution is required when using generic AEDs with complex pharmacokinetics, as formulation switching in such cases may lead to significant alterations in therapeutic effect, even with minimal changes in absorption

Окончание табл. 1
End of table 1

Страна Country	Организация Organization	Основные рекомендации Basic recommendations
Германия Germany	Германская секция Международной противо- эpileптической лиги German section of the International League Against Epilepsy	Необходимо избегать замены формы препарата у пациентов с хорошо контролируемыми приступами. Рассматривать замену АЭП на более дешевый дженерический препарат можно только в случае недостаточной эффективности лечения, у пациентов с плохо контролируемыми приступами. Лучше начинать лечение с АЭП с менее высокой стоимостью. При замене формы АЭП необходимо контролировать уровень препарата в крови, и пациент должен быть информирован о возможных рисках, связанных с заменой препарата Formulation switching should be avoided in patients with well-controlled seizures. Substituting an AED with a lower-cost generic should only be considered in cases of insufficient treatment efficacy or poorly controlled seizures. It is preferable to initiate therapy with a more cost-effective AED. When switching AED formulations, therapeutic drug monitoring is required, and the patient must be informed of the potential risks associated with the substitution
Италия Italy	Итальянская секция Международной противо- эpileптической лиги Italian section of the International League Against Epilepsy	Переход на дженерический АЭП возможен в том случае, когда при приеме оригинального АЭП не достигается полный контроль над приступами (достигнут лишь частичный эффект лечения). Пациент должен быть информирован об особенностях принимаемого препарата. Замена препарата у пациентов с хорошим контролем приступов не рекомендована Switching to a generic AED may be considered when full seizure control is not achieved with the reference drug (i.e., only a partial therapeutic effect is observed). The patient must be informed regarding the specific characteristics of the prescribed medication. Substituting the medication in patients with well-controlled seizures is not recommended
Франция France	Французская противо- эpileптическая лига French League Against Epilepsy	АЭП относятся к классу препаратов, ассоциированных с возможными проблемами при замене лекарственных форм. Рекомендовано избегать перехода с оригинальных АЭП на дженерики AED belong to a class of medications associated with potential complications following formulation switching. It is recommended to avoid switching from brand-name AED to generic alternatives
Польша Poland	Эpileптологическое общество Польши Polish Society of Epileptology	В связи с имеющимся риском ухудшения у пациентов с эpileпсией замена формы препарата противопоказана. Фармацевты не должны проводить замену препарата, не информируя лечащего врача. Лечащий врач несет ответственность за предоставление пациенту информации о возможных рисках, связанных с заменой препарата Due to the potential risk of clinical deterioration in patients with epilepsy, formulation switching is contraindicated. Pharmacists should not perform drug substitution without informing the treating physician. The attending physician is responsible for providing the patient with information regarding the potential risks associated with medication switching
Шотландия Scotland	Шотландская межколле- гиальная организация по разработке клинических рекомендаций Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Не следует проводить замену формы АЭП, так как имеющиеся различные формы АЭП не являются взаимозаменяемыми Switching between AED formulations should be avoided, as different drug formulations are not considered interchangeable
Швеция Sweden	Шведское агентство по лекарственным средствам Swedish Medicinal Products Agency	Замена формы АЭП может вызвать ухудшение контроля над приступами AED formulation switching may compromise seizure control
Нидерланды Netherlands	Общество детской невро- логии Нидерландов Netherlands Society of Child Neurology	Дженерические замены не рекомендуются Generic substitution is not recommended

Примечание. АЭП — антиэpileптические препараты.
Note. AED — antiepileptic drugs.

явления и социальные последствия для пациента; работники аптечной сети не должны выполнять замену АЭП без согласования с пациентом и его лечащим врачом; врач должен информировать пациента о возможных последствиях замены [11].

Экспертные документы Российской противоэpileптической лиги отдельно акцентируют внимание на ламотриджине как «золотом стандарте» терапии фокальной эpileпсии у мужчин и женщин, рекомендованном в качестве первого выбора при лечении лиц женского пола с идиопатической генерализованной эpileпсией, — он оценивается экспертным сообществом и пациентами как наиболее эффективный препарат [8].

Российские исследования препарата Сейзар демонстрируют устойчивые данные по его эффективности, переносимости, когнитивному профилю и безопасности применения при беременности, что служит дополнительным аргументом в пользу минимизации частоты его немедицинской замены [1–4, 6, 7, 9, 16].

Консенсусные рекомендации экспертного совета по защите пациентов от рисков немедицинской замены антиэpileптических препаратов

Экспертный совет считает немедицинскую замену опасной для здоровья и жизни пациента, в особенности это касается пациентов, достигших ремиссии. Поддержание стабильной антиэpileптической терапии рассматривается экспертным сообществом как самостоятельная клиническая ценность. Любое изменение АЭП у пациента в состоянии ремиссии должно расцениваться как медицинское вмешательство, требующее клинического обоснования и обязательного участия лечащего врача. Немедицинская замена препарата не может считаться нейтральным действием и должна быть максимально ограничена во всех категориях пациентов с эpileпсией.

В условиях существующей системы лекарственного обеспечения основная роль в защите пациента от неблагоприятных последствий немедицинской замены препарата принадлежит лечащему врачу. Экспертный совет рекомендует рассматривать врача-невролога или эpileптолога как единственное лицо, компетентное принимать решение о целесообразности замены АЭП у конкретного пациента.

Решение о замене АЭП должно основываться на тщательной оценке клинического статуса пациента, включая:

- длительность текущей ремиссии и историю предшествующего лечения;
- форму эpileпсии и характер эpileптических приступов;
- наличие коморбидной патологии и сопутствующей терапии;

- возраст пациента и особые физиологические состояния (беременность, пожилой возраст);
- когнитивный статус и способность к соблюдению режима терапии;
- социальные факторы (такие как, например, профессиональная деятельность);
- предшествующий опыт замены препаратов;
- психологическое отношение пациента к замене.

Экспертный совет подчеркивает, что решение о замене АЭП не может быть принято исключительно на основании административных или экономических соображений без учета клинического статуса пациента.

Важным инструментом защиты пациента является формализация врачебной позиции о недопустимости немедицинской замены АЭП.

Четкое указание на необходимость согласования замены с лечащим врачом повышает ответственность всех участников процесса лекарственного обеспечения и снижает вероятность неконтролируемой замены препарата.

Экспертами подчеркивается необходимость учета категорий пациентов с повышенным риском неблагоприятных последствий немедицинской замены АЭП.

Особые группы пациентов (пациенты в состоянии ремиссии, дети, беременные женщины, лица старше 65 лет, пациенты с коморбидными состояниями) имеют более высокий риск неудачи терапии при замене препарата и требуют наиболее осторожного и тщательно взвешенного подхода к замене, при возможности — с определением концентрации препарата в крови. Для пациентов данных групп немедицинская замена АЭП должна рассматриваться как клинически неоправданная и недопустимая.

В случае объективной необходимости замены АЭП (например, при отсутствии препарата в снабжении) решение должно приниматься лечащим врачом и оформляться записью в медицинской документации с обязательным разъяснением пациенту (или его законному представителю) потенциальных рисков и получением информированного согласия на замену.

Информирование и обучение пациентов

Неотъемлемыми элементами защиты пациента от рисков немедицинской замены АЭП являются информирование и обучение. Экспертный совет рассматривает обучение пациента (или его законного представителя) как один из наиболее эффективных способов профилактики срыва ремиссии и повышения приверженности терапии.

Ключевые элементы информирования пациента:

1. Пациент должен понимать, что препарат, обеспечивающий контроль над приступами, не следует менять без веских медицинских оснований.

2. Пациент должен знать, что формально биоэквивалентные АЭП могут различаться по клиническому эффекту у конкретного человека.
3. Пациент должен обращать внимание на изменение внешнего вида таблеток, упаковки, торгового наименования препарата.
4. Пациент должен быть проинструктирован о необходимости немедленного обращения к лечащему врачу при любой замене препарата.
5. Пациент должен понимать критическое значение регулярного приема АЭП в назначенной дозе.
6. Пациент должен быть обучен ведению дневника приступов и отмечать любые изменения в самочувствии после замены препарата.
7. У пациента должна быть сформирована настороженность в отношении рекомендации приобретения аналога по привлекательной цене или «выгодных предложений/акций».
8. Пациент должен иметь возможность использовать инструмент покупки через интернет необходимого препарата в случае его отсутствия в аптеке.

Экспертный совет рекомендует предоставлять пациентам письменные информационные материалы о рисках немедицинской замены АЭП и алгоритме действий в случае замены препарата. Особое внимание следует уделять информированию родителей детей с эпилепсией, родственников пациентов с когнитивными нарушениями, а также беременных женщин.

Стандартизированный алгоритм действий врача при состоявшейся немедицинской замене антиэпилептического препарата

В том случае, когда немедицинская (административная или экономически мотивированная) замена АЭП уже произошла, экспертный совет рекомендует использовать следующий **стандартизированный алгоритм ведения пациента**:

- **этап 1 — верификация факта замены и сбор фармакологического анамнеза:**
 - уточнить у пациента (или его законного представителя) торговое наименование, дозировку и производителя нового препарата;
 - сопоставить полученные данные с ранее назначенным препаратом (торговое наименование, дозировка, производитель), зафиксированным в медицинской документации;
 - определить давность замены (количество дней или недель приема нового препарата) и факт наличия или отсутствия перерыва в приеме терапии на момент перехода;
- **этап 2 — комплексная клиническая и лабораторная оценка состояния пациента:**
 - оценка эффективности: определение интенсивности и характера приступов в период после за-

- мены по сравнению с исходным уровнем (учащение, урежение, появление новых типов приступов, кластеризация, развитие статуса);
- оценка переносимости: активное выявление новых нежелательных явлений или изменения выраженности ранее существовавших (включая когнитивные, поведенческие, соматические нарушения);
- психологическая оценка: оценка субъективного отношения пациента к произошедшей замене (уровень тревоги, уверенность в новом препарате, сомнения в эффективности, готовность соблюдать режим);
- лабораторный контроль (при наличии технической возможности): проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) (определения концентрации действующего вещества (АЭП) в плазме крови). Это позволит объективно оценить биоэквивалентность и выявить потенциально субтерапевтические или токсические уровни;

- **этап 3 — принятие врачебного решения о тактике ведения:**

- стандартная тактика: рекомендовать возврат к ранее эффективному исходному препарату (обратная замена) с обязательным последующим контролем;
- тактика при невозможности возврата: если возврат к исходному препарату невозможен (отсутствие в снабжении, отзыв с рынка), рассмотреть возможность коррекции дозы нового препарата, предпочтительно под контролем ТЛМ;
- контрольные визиты: независимо от принятого решения, назначить пациенту повторный визит в краткосрочной перспективе (в течение 1–2 нед) для оценки динамики;
- все принятые решения (о возврате, коррекции дозы) и их обоснование должны быть подробно зафиксированы в медицинской документации с указанием факта информирования пациента о рисках;

- **этап 4 — усиленный мониторинг в ранний период после замены:**

- проведение внеочередного приема лечащим врачом в срок 7–10 дней с целью оценки состояния пациента и регистрации возможных жалоб;
- проведение терапевтического лекарственного мониторинга при технической доступности метода;
- рекомендация пациенту вести дневник приступов с фиксацией любых изменений самочувствия, а также информирование о необходимости незамедлительного обращения за медицинской помощью в случае ухудшения состояния.

Использование стандартизированного алгоритма позволяет минимизировать негативные последствия состоявшейся немедицинской замены и обеспечить своевременное выявление проблем.

Роль терапевтического лекарственного мониторинга при немедицинской замене антиэпилептического препарата

Экспертный совет рекомендует рассматривать ТЛМ как высокоинформативный инструмент объективной оценки последствий замены АЭП и обоснованной коррекции терапии. Определение равновесных концентраций АЭП в плазме крови позволяет выявить клинически значимые изменения фармакокинетики при переходе с одного торгового наименования на другое, которые могут не коррелировать с формальными показателями биоэквивалентности.

Показания для проведения ТЛМ в контексте замены АЭП:

- любая замена АЭП у пациентов групп высокого и умеренного риска;
- появление клинических признаков снижения эффективности или токсичности после замены;
- множественные замены препарата в анамнезе;
- подозрение на низкую приверженность терапии после замены;
- политерапия АЭП с риском межлекарственного взаимодействия.

Рекомендованные сроки определения концентрации АЭП после замены формы или торговой версии препарата представлены в табл. 2.

Сравнение концентраций препарата позволяет выявить клинически значимые изменения фармакокинетики и своевременно провести коррекцию дозы.

Таблица 2. Рекомендованные сроки определения концентрации антиэпилептического препарата после замены формы или торговой версии препарата (адаптировано из работы F. Fahoum и соавт., 2022)

Table 2. Recommended timing for therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs following changes in formulation or brand (adapted from F. Fahoum et al., 2022)

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Сроки определения концентрации антиэпилептического препарата после его замены, сут Timing for therapeutic drug monitoring of antiepileptic drug following medication switching, days
Этосуксимид, габапентин, ламотриджин (в монотерапии или в сочетании с индукторами ферментов), лакосамид, леветирacetам, фенитоин, прегабалин, руфинамид, топирамат, вигабатрин Ethosuximide, gabapentin, lamotrigine (as monotherapy or in combination with enzyme inducers), lacosamide, levetiracetam, phenytoin, pregabalin, rufinamide, topiramate, vigabatrin	5–10
Карбамазепин ¹ Carbamazepine ¹	3–5, далее через 4–6 нед после замены 3–5, then 4–6 weeks after switching
Клобазам ^{1,2} , клоназепам ² , ламотриджин (в сочетании с вальпроатом или другими сильными ингибиторами уридин-5'-дифосфоглюкуронилтрансферазы), окскарбазепин ¹ , перампанел ² Clobazam ^{1,2} , clonazepam ² , lamotrigine (in combination with valproate or other strong uridine-5'-diphospho-glucuronyltransferase inhibitors), oxcarbazepine ¹ , perampamel ²	10–14
Фенобарбитал ³ , примидон ¹ Phenobarbital ³ , primidone ¹	10–14 (взрослые); 7–10 (дети) 10–14 (adults); 7–10 (children)

¹Для данных препаратов предпочтительно определение также концентрации активных метаболитов.

²Рекомендация основана на биофармацевтической классификационной системе (II класс данной системы — низкая растворимость, высокая проницаемость).

³Принимая во внимание тот факт, что фенобарбитал имеет высокую растворимость и высокую проницаемость, а также большой период полувыведения, значимых изменений его концентрации в процессе дженерической замены не ожидается. Однако мониторинг концентрации требуется в связи с узким терапевтическим окном данного препарата.

¹For these drugs, monitoring the concentration of active metabolites is also preferred.

²The recommendation is based on the Biopharmaceutics Classification System (Biopharmaceutics Classification System Class II: low solubility, high permeability).

³Given that phenobarbital exhibits high solubility and high permeability, along with a long half-life, significant alterations in its concentration are not expected during generic substitution. However, therapeutic drug monitoring is required due to the drug's narrow therapeutic window.

В случае объективной необходимости замены АЭП (например, при отсутствии препарата в снабжении) решение должно приниматься лечащим врачом и оформляться записью в медицинской документации с обязательным разъяснением пациенту.

Обсуждение

Представленные консенсусные рекомендации дополняют существующие клинические подходы и направлены на практическую минимизацию рисков, связанных с немедицинской заменой АЭП в условиях реальной клинической практики.

Реализация данных положений возможна в рамках действующей системы здравоохранения и не требует изменения нормативно-правовой базы, опираясь на клиническую автономию врача и профессиональную ответственность всех участников процесса лекарственного обеспечения.

Экспертный совет подчеркивает, что проблема немедицинской замены АЭП не может быть решена исключительно административными методами. Ключевую роль играет повышение осведомленности всех участников процесса (врачей, фармацевтических работников, организаторов здравоохранения и, прежде всего, самих пациентов) о клинической значимости стабильности антиэпилептической терапии.

Важным направлением дальнейшей работы является создание системы мониторинга последствий замены АЭП в реальной клинической практике. Сбор и анализ данных о случаях немедицинской замены, их последствиях для контроля над приступами и приверженности терапии позволят формировать доказательную базу для совершенствования системы лекарственного обеспечения пациентов с эпилепсией.

Российские исследования подтверждают необходимость системного подхода к проблеме взаимозаменяемости АЭП и подчеркивают роль клинициста в принятии терапевтических решений. Данные клинической практики в различных регионах России демонстрируют актуальность проблемы и необходимость

внедрения единых стандартизированных подходов к защите пациентов от рисков немедицинской замены препарата.

Экспертный совет полагает, что реализация представленных рекомендаций будет содействовать повышению качества и безопасности медицинской помощи пациентам с эпилепсией, сокращению числа необоснованных замен АЭП и улучшению отдаленных результатов лечения.

Заключение

Экспертный совет неврологов-эпилептологов Центрального федерального округа считает, что защита пациентов с эпилепсией от рисков немедицинской замены АЭП является приоритетной задачей и требует комплексного подхода. Особое место в данной проблеме занимает Сейзар, для которого накоплен значительный объем данных о высокой эффективности, переносимости и безопасности применения в различных группах пациентов [1–4, 6, 7, 9, 16], что позволяет оценивать его как эталонный препарат внутри МНН ламотриджин.

Стабильность терапии должна рассматриваться как самостоятельная терапевтическая ценность и один из важнейших факторов долгосрочного контроля над эпилепсией. Немедицинская замена Сейзара у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии или принадлежащих к иным категориям повышенного риска неблагоприятных последствий замены АЭП, является клинически неоправданной и должна быть максимально ограничена.

Комплексное внедрение изложенных консенсусных рекомендаций, включающее формализацию врачебной позиции в медицинской документации, обучение пациентов, обеспечение межпрофессионального взаимодействия и применение ТЛМ, направлено на улучшение контроля над эпилепсией, достижения и сохранения ремиссии прежде всего за счет повышения безопасности, связанной с отказом от немедицинских замен АЭП или их минимизацией.

Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

1. Бадалян О.Л., Богомазова М.А., Журавлева И.И. и др. Опыт применения генерического ламотриджина при различных формах эпилепсии (результаты фокусного наблюдения в учреждениях амбулаторной сети городского здравоохранения г. Москвы). Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2012;4(4):40–8.
Badalyan O.L., Bogomazova M.A., Zhuravleva I.I. et al. Experience with the use of generic lamotrigine in various forms of epilepsy (results of a focused observation in outpatient health care facilities of Moscow). Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2012;4(4):40–8. (In Russ.).
2. Бархатов М.В., Бахтин И.С., Беляев О.В., Ямин М.А. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзар®) в лечении идиопатической генерализованной эпилепсии у женщин: многоцентровое исследование. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(4):325–37.
Barkhatov M.V., Bakhtin I.S., Belyaev O.V., Yamin M.A. Evaluation of the efficacy and tolerability of lamotrigine (Seizar®) in the treatment of idiopathic generalized epilepsy in women: a multicenter study. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(4):325–37. (In Russ.).
3. Воробьева О.В. Лечение постинсультной эпилепсии: опыт применения Сейзара, оценка эффективности и безопасности. Вестник эпилептологии 2024;(1):25–34.
Vorobyeva O.V. Treatment of post-stroke epilepsy: experience with Seizar, evaluation of efficacy and safety. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2024;(1):25–34. (In Russ.).
4. Карлов В.А. Эпилепсия и женщина – женщина найдена! (по материалам конференции с международным участием «Эпилепсия и женщина», 5–6 октября 2021 г., Белград). Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2022;14(3):227–41.
Karlov V.A. Epilepsy and the woman – the woman has been found! (based on the materials of the conference with international participation “Epilepsy and the woman”, October 5–6, 2021, Belgrade). Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2022;14(3):227–41. (In Russ.).
5. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей». 2022. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741>.
Clinical guidelines “Epilepsy and status epilepticus in adults and children”. 2022. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/741>. (In Russ.).
6. Ларина И.В. Актуальные вопросы ведения беременности у пациенток с эпилепсией. Вестник эпилептологии 2021;2021:36–47.
Larina I.V. Current issues of pregnancy management in patients with epilepsy. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2021;2021:36–47. (In Russ.).
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Фрейдкова Н.В. Ламотриджин (Сейзар) в лечении эпилепсии: результаты 4-летнего применения препарата в Объединении медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):8–35. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Freidkova N.V. Lamotrigine (Seizar) in the treatment of epilepsy: results of 4-year use of the drug in the Svt. Luka's Association of Medical Institutions for the Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Diseases of the Nervous System and Epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(3):8–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-8-36
8. Об эффективности, безопасности и оценке результатов лекарственной терапии больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021;13(3):306–10. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
Effectiveness, safety and assessing the results of drug therapy in patients with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(3):306–10. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.093
9. Пивоварова А.М., Горчханова З.К. Оценка эффективности и переносимости ламотриджина (Сейзара) в моно- и полите- рапии при генерализованных и фокальных эпилепсиях. Опыт применения ламотриджина (Сейзара) в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева за период 2019–2021 гг. Вестник эпилеп- тологии 2021;2021:19–29.
Pivovarova A.M., Gorchkhanova Z.K. Evaluation of the efficacy and tolerability of lamotrigine (Seizar) in mono- and polytherapy for generalized and focal epilepsies. Experience with lamotrigine (Seizar) use at the Veltischev Research Institute of Pediatrics in 2019–2021. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2021;2021:19–29. (In Russ.).
10. Резолюция заседания экспертов Российской противоэпилеп- тической лиги по вопросам терапии женщин с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(2):195–9. Resolution of the expert meeting of the Russian Anti-Epileptic League on the treatment of women with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(2):195–9. (In Russ.).
11. Рекомендации экспертного совета Российской противоэпилеп- тической лиги по применению оригинальных и воспроиз- веденных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011;3(1):17–9. Recommendations of the expert council of the Russian Anti-Epileptic League on the use of original and generic drugs for the treatment of epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2011;3(1):17–9. (In Russ.).
12. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженери- ков препаратов в лечении эпилепсии на примере топира- мата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(3):38–43.
Rudakova I.G., Kotov A.S., Belova Yu.A. Use of generic drugs in the treatment of epilepsy: example of topiramate. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;111(3):38–43. (In Russ.).
13. Рудакова И.Г. Лечение эпилепсии в режиме взаимозамен и качество контроля эпилепсии – актуальные вопросы клинической практики. Фокус – ламотриджин. Вестник эпилептологии 2023;(1):19–29.
Rudakova I.G. Treatment of epilepsy in a reciprocal regimen and the quality of epilepsy control – current issues in clinical practice. Focus – lamotrigine. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2023;(1):19–29. (In Russ.).
14. Рудакова И.Г. Отдаленные результаты переключения на генериковые аналоги топирамата у больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2013;5(2):6–10.
Rudakova I.G. Remote results of switching to generic analogs of topiramate in patients with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2013;5(2):6–10. (In Russ.).
15. Уляков А.Н., Пылаева О.А. Проблемы контроля приступов, связанные с заменами противоэпилептических препаратов в рамках МНН: фокус на ламотриджин (обзор литературы и описание клинических случаев). Вестник эпилептологии 2025;2025:34–44.
Ulyakov A.N., Pylaeva O.A. Seizure control issues associated with substitutions of antiepileptic drugs within the INN framework: focus on lamotrigine (literature review and clinical cases). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2025;2025:34–44. (In Russ.).
16. Шестакова О.И., Аксенов С.И. Спектр эпилепсии у пациен- тов, получающих ламотриджин: фокус на фокальные эпилеп-

- сии (анализ собственных данных). Вестник эпилептологии 2022;2022:59–70.
- Shestakova O.I., Aksenov S.I. Epilepsy spectrum in patients receiving lamotrigine: focus on focal epilepsies (analysis of own data). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2022;2022:59–70. (In Russ.).
17. Atif M., Azeem M., Sarwar M.R. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. Springerplus 2016;5:182. DOI: 10.1186/s40064-016-1824-2
18. Berg M.J., Gross R.A., Tomaszewski K.J. et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. Neurology 2008;71:525–30.
19. Bialer M., Levy R.H., Perucca E. Does carbamazepine have a narrow therapeutic plasma concentration range? Ther Drug Monit 1998;20:56–9. DOI: 10.1097/00007691-199802000-00010
20. Bialer M., Midha K. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. Epilepsia 2010;51(6):941–50. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02573.x
21. Fahoum F., Linder I., Herskovitz M. et al. Generic substitutions of antiseizure medications: recommendations issued by the Israeli Chapter of the International League Against Epilepsy. Epileptic Disord 2022;24(5):973–5. DOI: 10.1684/epd.2022.1469.
22. Gilad R., Sadeh M., Rapoport A. et al. Monotherapy of lamotrigine versus carbamazepine in patients with poststroke seizure. Clin Neuropharmacol 2007;30:189–95 DOI:10.1097/WNF.0b013e3180333069
23. Holtkamp M., Theodore W.H. Generic antiepileptic drugs – safe or harmful in patients with epilepsy? Epilepsia 2018;59(7):1273–81. DOI: 10.1111/epi.14439
24. Houben E., Benson R.J., Steegers E.A.P., Herings R.M.C. Twenty-year trends in the use of anti-seizure medication among pregnant women in the Netherlands. Epilepsy Behav 2022;127:108549. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108549
25. Jung N.H., Egert-Schwender S., Schossow B. et al. Improvement of synaptic plasticity and cognitive function in RASopathies – a monocentre, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, cross-over clinical trial (SynCoRAS). Trials 2023;24(1):383. DOI: 10.1186/s13063-023-07392-z
26. MHRA. Antiepileptics: changing products (last modified November 25, 2013). Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-updated-advice-on-switching-between-different-manufacturers-products>.
27. Midha K., McKay G. Bioequivalence; its history, practice, and future. AAPS J 2009;11(4):664–70. DOI: 10.1208/s12248-009-9142-z
28. Nagabushana D., Eslami F., Loeb J.A. Seizure medications and interictal spiking: implications for cognition and behavior. Epilepsia 2026. DOI: 10.1002/epi.70102
29. NICE. Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>.
30. Stephen L.J., Wishart A., Brodie M.J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: observations from prospective audits. Epilepsy Behav 2017;71(Pt A):73–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.04.003
31. Tomson T., Battino D., Bonizzoni E. et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP Registry. EURAP Study Group. Lancet Neurol 2018;17(6):530–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30107-8
32. US FDA. Understanding generic drugs. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/resourcesforconsumers/buyingusingmedicinesafely/understandinggenericdrugs/ucm167991.html>.
33. Wèrhahn K.J., Trinka E., Dobesberger J. et al. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy. Epilepsia 2015;56(3):450–9. DOI: 10.1111/epi.12926
34. Yamada M., Welty T.E. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies. Ann Pharmacother 2011;45(11):1406–15.

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 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 таблицы 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 подрисуночными 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 подрисуночной 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 center@epileptologist.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.