

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Дискуссионные вопросы
коморбидности аутизма
и эпилепсии*

*Нужно ли лечить пациентов
с доброкачественными
эпилептиформными разрядами
детского возраста
без эпилептических приступов?*

*Синдром дефицита внимания
и гиперактивности:
новое в понимании
и подходах к лечению*

*Электроэнцефалограмма
недоношенных новорожденных:
от нормы к патологии*



ТОМ 14

№

1

2 0 1 9

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 14
№ 1
2 0 1 9

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

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

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

Координатор по связям с общественностью, журналист
Е.К. Моисеева
Редактор А.В. Лукина

Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

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

Руководитель проекта
И.В. Гапонова, +7 (925) 159-90-76,
+7 (977) 702-06-80,
i.gaponova@abvpress.ru

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

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

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

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

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

Русский журнал детской неврологии.
2019. Том 14. № 1. 1–56.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

FOUNDED IN 2006

VOL. 14
N^o 1
2019

Founders:
A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

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

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

Coordinator of public relations, journalist
E.K. Moiseeva
Editor **A.V. Lukina**

Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.A. Prokofieva**

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

Project Manager
I.V. Gaponova, +7 (925) 159-90-76,
+7 (977) 702-06-80,
i.gaponova@abvpress.ru

*The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies and Mass
Media (ИИ No. ФС 77-22926 dated
12 January 2006).*

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

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

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

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

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2019. Volume 14. № 1. 1–56.

© PH “ABV-Press”, 2019

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC

2000 copies

www.rjcn.ru

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Н.А. Ермоленко, И.С. Бахтин, И.А. Бучнева

Нужно ли лечить пациентов с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста без эпилептических приступов? 7

Е.А. Морозова, А.А. Мадякина

Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в понимании и подходах к лечению 14

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Д.А. Чегодаев, Н.В. Павлова, О.А. Львова, Л.В. Шалькевич

Электроэнцефалограмма недоношенных новорожденных: от нормы к патологии 26

Е.В. Мухина, А.С. Котов

Поражение нервной системы у детей с сахарным диабетом I типа (обзор литературы) 36

Г.В. Кузьмич, А.Н. Синельникова, К.Ю. Мухин

Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии: субклиническая эпилептиформная активность и аутистический эпилептиформный регресс 40

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.В. Шаркова, И.А. Акимова, О.В. Хлебникова, Е.Л. Дадали

Синдром Гиллеспи, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *ITPR1* 49

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 54

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- N.A. Ermolenko, I.S. Bakhtin, I.A. Buchneva*
Shall we treat patients with benign epileptiform discharges of childhood without epileptic seizures? 7
- E.A. Morozova, A.A. Madyakina*
Attention deficit hyperactivity disorder: new in understanding and treatment approaches. 14

REVIEWS AND LECTURES

- D.A. Chegodaev, N.V. Pavlova, O.A. Lvova, L.V. Shalkevich*
Electroencephalogram in premature infants: from normal to pathological activity 26
- E.V. Mukhina, A.S. Kotov*
Lesions of the nervous system in children with type 1 diabetes mellitus (literature review) 36
- G.V. Kuzmich, A.N. Sinelnikova, K.Yu. Mukhin*
Controversial issues in comorbidity between epilepsy and autism: subclinical epileptiform activity and autistic epileptiform regression. 40

CASE REPORTS

- I.V. Sharkova, I.A. Akimova, O.V. Khlebnikova, E.L. Dadali*
Gillespie syndrome, caused by previously undescribed mutation in the gene *ITPR1* 49

- INFORMATION FOR AUTHORS 54

Нужно ли лечить пациентов с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста без эпилептических приступов?

Н.А. Ермоленко¹, И.С. Бахтин², И.А. Бучнева¹

¹БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394068 Воронеж, ул. Бурденко, 1;

²ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350007 Краснодар, площадь Победы, 1

Контакты: Наталия Александровна Ермоленко ermola@bk.ru

Доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста – возрастзависимый паттерн электроэнцефалограммы, ассоциированный с идиопатическими доброкачественными фокальными эпилепсиями. Дальнейшее изучение показало, что локализованные эпилептиформные разряды могут быть зарегистрированы на электроэнцефалограмме у пациентов и без клинической манифестации эпилепсии. Длительное наблюдение за здоровыми носителями доброкачественных эпилептиформных разрядов детского возраста продемонстрировало присоединение эпилептических приступов с возрастом с частотой до 14 % случаев и различные когнитивные и поведенческие нарушения с частотой до 50 %. Широко дискутируется вопрос о необходимости лечения пациентов с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста без эпилептических приступов. В каждом случае вопрос должен решаться индивидуально с учетом риска и пользы. Препаратом выбора в лечении данной категории больных является вальпроевая кислота.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, электроэнцефалограмма, когнитивные нарушения, вальпроевая кислота

Для цитирования: Ермоленко Н.А., Бахтин И.С., Бучнева И.А. Нужно ли лечить пациентов с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста без эпилептических приступов? *Русский журнал детской неврологии* 2019;14(1):7–13.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-7-13

SHALL WE TREAT PATIENTS WITH BENIGN EPILEPTIFORM DISCHARGES OF CHILDHOOD WITHOUT EPILEPTIC SEIZURES?

N.A. Ermolenko¹, I.S. Bakhtin², I.A. Buchneva¹

¹Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 1 Burdenko St., Voronezh 394068, Russia;

²Children's Regional Clinical Hospital, Ministry of Health of Krasnodar Region; 1 Ploshad Pobedy, Krasnodar 350007, Russia

Benign epileptiform discharges of childhood are age-dependent electroencephalogram patterns associated with idiopathic benign focal epilepsy. Multiple studies have demonstrated that focal epileptiform discharges can be registered in patients without any clinical manifestations of epilepsy. Long-term follow-up of clinically healthy children with benign epileptiform discharges of childhood on electroencephalogram demonstrated that 14 % of them developed epileptic seizures with age and 50 % developed various cognitive and behavioral disorders. The question of whether or not to treat such patients (with benign epileptiform discharges of childhood on electroencephalogram but without epileptic seizure) is still being widely discussed. Individual decision making with the consideration of potential risks and benefits for a patient is preferable in this case. Valproic acid is the drug of first choice in these patients.

Key words: children, epilepsy, electroencephalogram, cognitive impairment, valproic acid

For citation: Ermolenko N.A., Bakhtin I.S., Buchneva I.A. Shall we treat patients with benign epileptiform discharges of childhood without epileptic seizures? *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(1):7–13.

Доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста (ДЭРД) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) морфологически представляют собой трехфазные электрические диполи с последующей медленной волной, регистрируемые над вовлеченным в активность регионом с постоянной активацией во сне [19, 37]. В. Dalla Bernardina и соавт. (2002) дали несколько

отличающееся определение ДЭРД: «Фокальный негативный двухфазный медленный спайк от средней до высокой амплитуды, сопровождаемый медленной волной, локализованный в роландической или центротемпоральной области с возможной диффузией на прилегающие отделы» [15]. О. Eeg-Olofson (2000) указывает на необязательность медленной волны

и в равной мере использует термины «острые волны» и «спайки» [20]. В литературе широко используются и другие названия этого ЭЭГ-феномена: «роландические спайки» [8, 37], «функциональные спайки» [20], «доброкачественные фокальные эпилептиформные паттерны детства» [5], «центрально-темпоральные спайки» [15, 19].

Последние исследования показали, что ДЭРД топографически не имеют четкой фокальной привязанности и часто бывают мультифокальными, в 35 % случаев регистрируются исключительно во сне, являются возрастзависимыми — появляются с 3 лет и спонтанно регрессируют после пубертатного периода [38]. У детей раннего возраста (3–5 лет) локализация функциональных спайков более каудальная (задневисочные, теменные и затылочные отведения). С возрастом отмечается смещение ДЭРД в каудоростральном направлении в передние отделы мозга [28].

Фокальные разряды на ЭЭГ у детей впервые были описаны в 1952 г. Y. Gastaut [22] и названы прероландическими спайками, которые, по мнению автора, не имеют фокального значения и являются «дезориентирующим графоэлементом ЭЭГ-семиотики». Однако в 1958 г. P. Naugac и M. Beaursat опубликовали первое электроклиническое описание роландической эпилепсии [36], ассоциированной с фокальными разрядами на ЭЭГ, что и легло в основу другого названия этого ЭЭГ-паттерна — «роландические спайки». В последующих работах [14] было показано, что локализованные эпилептиформные разряды могут быть записаны на ЭЭГ у пациентов в отсутствие каких-либо повреждений мозга, подразумевая, что узко ограниченные кортикальные зоны гипервозбудимости могут иметь чисто функциональное происхождение, и локализованные эпилептические фокусы не всегда ассоциируются с патологией головного мозга. Позже H. Doose и W. Baier (1989) предложили теорию «наследственного нарушения созревания мозга» [16].

Французские клиницисты и электрофизиологи в 1960-х годах отметили, что локализованные эпилептиформные разряды могут быть записаны на ЭЭГ у пациентов и без клинической манифестацией эпилепсии [14]. Позже было показано, что частота регистрации ДЭРД у здоровых детей до 14 лет колеблется от 1,5 до 4 % [8, 17, 22, 37]. В исследованиях с использованием цифровых электроэнцефалографов частота регистрации ДЭРД у здоровых детей увеличилась до 6,0–12,5 % случаев [4, 9, 34].

По мнению H. Doose и W.K. Baier (1989), клиническая симптоматика носительства ДЭРД без проявлений эпилептических приступов заслуживает особого интереса [16]. Длительное наблюдение за здоровыми носителями ДЭРД продемонстрировало присоединение эпилептических приступов в 5–14 % случаев [9, 12, 34], эмоционально-волевые нарушения — в 33 %

случаев [12, 34], нарушения поведения, внимания, проблемы с обучением имели до 50 % детей с ДЭРД [4, 34], речевые расстройства — 27 % носителей ДЭРД [34].

При проведении пролонгированной ЭЭГ амбулаторным пациентам с неврологической патологией без истории эпилепсии ДЭРД на ЭЭГ регистрировались у детей с экспрессивной дисfazией в 37,5 % случаев [18], у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности — в 30 % случаев [26]. Авторы отмечают более тяжелое проявление импульсивности в сочетании с речевыми расстройствами у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и фокальными разрядами на ЭЭГ [26].

По нашим данным, у пациентов с тикозными расстройствами в возрасте 3–15 лет ДЭРД на ЭЭГ регистрировались в 18 % случаев. Наблюдение в течение 2 лет за этими пациентами показало, что у 17 % из них присоединялись эпилептические приступы [1].

Особый интерес представляют пациенты с расстройствами аутистического спектра (РАС) и ДЭРД без эпилептических приступов [48]. В целом 21–30 % детей с РАС имеют эпилептиформные разряды на ЭЭГ [7, 35, 48]. Однако эти данные относятся к результатам рутинной ЭЭГ. Проведение длительного ЭЭГ-мониторирования в течение 24 ч показало, что фокальные эпилептиформные разряды регистрируются у 59–60 % пациентов с РАС [13, 27].

В выполненном M.G. Chez и соавт. (2006) ретроспективном исследовании 889 детей с РАС без эпилептических приступов при проведении 24-часовой амбулаторной цифровой ЭЭГ патологическая эпилептиформная активность во время сна была зарегистрирована у 540 (60,7 %) пациентов. После назначения вальпроевой кислоты нормализация ЭЭГ отмечалась у 47 %, клиническое улучшение симптомов РАС — у 17 % больных. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что пациентам с РАС и эпилептиформной активностью на ЭЭГ показано назначение антиэпилептической терапии (вальпроевой кислоты) даже в отсутствие эпилептических приступов [13].

Этиология и патогенез носительства ДЭРД, а также воздействие их на когнитивную сферу до конца не изучены.

H. Doose в 1997 г. была выдвинута гипотеза о полигенном наследовании при роландической эпилепсии. В последних публикациях представлены случаи микродупликационных и микроделеционных синдромов, ассоциированных с носительством ДЭРД [30, 41]. Описана новая гетерозиготная мутация *GRIN2A* в субъоните NR2A глутаматных NMDA-рецепторов. Мутация выявлялась значительно чаще у пациентов с более тяжелым течением — у 17,6 % детей с эпилептической энцефалопатией с продолженной диффузной эпилептиформной активностью во время сна [30].

Повреждение таламуса также может сопровождаться появлением продолженной диффузной эпиплептиформной активности во время сна, что привело к возникновению идеи о том, что существует общий патофизиологический механизм, который обуславливает схожие фенотипические проявления при различных причинах [23].

В развивающемся мозге эпиплептиформные разряды, воздействуя на развивающиеся нейрональные сети, могут стать причиной отдаленных нарушений исполнительных функций мозга [24, 49]. А.Е. Hernan и соавт. (2014) изучали эффект воздействия фокальных эпиплептиформных разрядов на префронтальный кортекс крыс в раннем возрасте. Были обнаружены как «транзиторное когнитивное нарушение» в момент непосредственно разрядов, так и отдаленные изменения поведения и когнитивных функций во взрослом возрасте, когда эпиплептиформные разряды отсутствовали [24].

Н. Вгаакман и соавт. (2012) показали, что ранние функциональные изменения связаны с обратимыми когнитивными нарушениями, тогда как более поздние структурные изменения лежат в основе необратимого ухудшения нейрокогнитивных функций [10].

При изучении отдаленного эффекта воздействия продолженной спайк-волновой активности на когнитивные функции [43] было показано, что у 209 детей с персистирующей продолженной эпиплептиформной активностью во время сна >2 лет всегда отмечался плохой прогноз в плане восстановления когнитивных функций.

У. Крагел и соавт. (2009) показали, что у детей с продолженной спайк-волновой активностью, которая регистрировалась на протяжении <13 мес, когнитивные функции полностью восстанавливались, а в случае ее наличия на протяжении >18 мес ни у одного из пациентов когнитивные функции не были полностью восстановлены [29].

Группой авторов в 2015 г. была сформулирована теория изменения мозговой организации под влиянием ДЭРД. Так называемое развитие болезни включает изменения функциональной мозговой организации, т.е. функциональные изменения связей на ранних стадиях, за которыми следуют метаболические, затем микроструктурные изменения белого вещества и, наконец, морфометрическая реорганизация серого вещества [40].

Широко дискутируется вопрос: лечить или не лечить эпиплептиформную активность на ЭЭГ без эпиплептических приступов? Некоторые исследования демонстрируют улучшение когнитивных функций на фоне приема антиэпиплептических препаратов (АЭП) у пациентов с когнитивной дисфункцией/регрессией без эпиплептических приступов в анамнезе [3, 6, 25, 32]. В других исследованиях не было показано

значимых различий в улучшении интеллекта по сравнению с плацебо при приеме АЭП [42]. Таким образом, некоторые пациенты могут достигать улучшения когнитивных функций при приеме АЭП, но вместе с тем может отмечаться и негативный эффект АЭП на когнитивные функции, поэтому в каждом случае необходим индивидуальный подход.

Лечение интериктальной активности на ЭЭГ без приступов предполагает предотвращение эпиплептических приступов в будущем, улучшение поведения и когнитивных функций, подавление патологической эпиплептиформной активности с целью профилактики структурной реорганизации нейрональной сети и, соответственно, необратимых когнитивных нарушений [47].

Отсутствие единого подхода в вопросах назначения АЭП у пациентов с интериктальной активностью, основанного на доказательной базе, предполагает решение этого вопроса индивидуально в каждом конкретном случае [46].

Лечение случайно обнаруженной бессимптомной эпиплептиформной активности на ЭЭГ без эпилепсии не должно рассматриваться, потому что преимущества лечения не ясны, а риск возникновения эпилепсии низок и, вероятно, связан с генетической предрасположенностью.

Продолженная эпиплептиформная активность с регрессом когнитивных функций без эпиплептических приступов, по мнению большинства клиницистов, должна подвергаться лечению [2, 3, 19, 21, 44, 47].

Клинический случай

Пациентка Г., 12 лет, поступила с жалобами на снижение памяти, внимания, медлительность, проблемы с усвоением школьной программы. Девочка переведена на домашнее обучение. Дебют в возрасте 6 лет с единственного эпилептического приступа по типу фокального моторного с гемиклонией правой половины лица, без нарушения сознания, продолжительностью до 3 мин. На ЭЭГ регистрировались единичные ДЭРД преимущественно в левых центрально-лобно-височных отведениях (рис. 1). Лечение не проводилось.

Перинатальный анамнез, раннее развитие — без особенностей. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. По данным магнитно-резонансной томографии структурных изменений не обнаружено. Повторная ЭЭГ через 2 года (в возрасте 8 лет) показала продолженную диффузную эпиплептиформную активность паттернов ДЭРД индексом >50 % записи (рис. 2). Приступов больше не было, девочка училась на «отлично», в связи с чем мать от ее лечения отказалась. В 9 лет появились проблемы в школе. При проведении нейропсихологического тестирования обнаружено снижение вербального интеллекта, кратковременной памяти, скорости психических процессов. В 11 лет переведена на домашнее обучение.

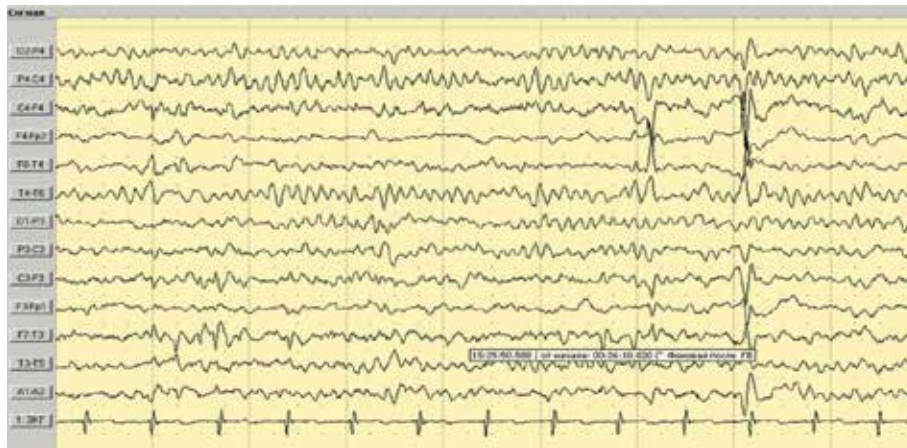


Рис. 1. Электроэнцефалограмма пациентки Г. в возрасте 6 лет (в дебюте заболевания)
Fig. 1. Patient G., electroencephalogram at the age of 6 years (disease onset)



Рис. 2. Электроэнцефалограмма пациентки Г. в возрасте 8 лет (при повторном обследовании)
Fig. 2. Patient G., electroencephalogram at the age of 8 years (follow-up examination)

Нами проведено исследование 229 детей в возрасте от 4 до 8 лет с продолженной спайк-волновой активностью на ЭЭГ. При наблюдении в течение 3 лет выявлено, что у детей со спайк-волновой активностью, занимающей >30 % записи, нарушения когнитивных функций диагностировались в 60 % случаев, и у 40 % пациентов присоединялись эпилептические приступы. Был сделан вывод о показаниях к назначению АЭП пациентам со спайк-волновой активностью, занимающей >30 % записи ЭЭГ [2].

В исследовании S. Ebus и соавт. (2012) у 183 пациентов с ДЭРД при проведении 24-часовой амбулаторной ЭЭГ и одновременном выполнении когнитивных тестов было показано, что частота спайк-волновой активности >10 % записи в состоянии бодрствования сопровождается нарушением психических функций, и такие пациенты, вероятно, требуют назначения АЭП. Однако эти выводы должны быть подтверждены в контролируемых исследованиях [19].

В статье I. Sánchez Fernández и соавт. (2014) представлен алгоритм решения вопроса о назначении

лечения эпилептиформной активности на ЭЭГ (рис. 3), согласно которому необходимо взвешивать соотношение риска и пользы от приема АЭП в каждом конкретном случае [44].

В современной литературе нет доказательных данных для рекомендаций по лечению постоянной спайк-волновой активности на ЭЭГ. Наиболее эффективными в улучшении как ЭЭГ, так и когнитивных функций, по данным литературы, являются адренокортикотропный гормон и высокие дозы стероидных гормонов [11, 21, 39, 45], высокие дозы бензодиазепинов [45], вальпроаты [4, 13, 14, 31], вальпроаты в сочетании с этосуксимидами [4, 33].

Однако авторы, указывающие на высокую эффективность лечения стероидными гормонами и адренокортикотропным гормоном, рекомендуют назначать их пациентам при неэффективности других АЭП из-за высокого риска нежелательных явлений, а также вероятности рецидивов после отмены [11, 39, 46].

В Северной Америке проведено исследование, целью которого было описать выбор лечения, сделанный

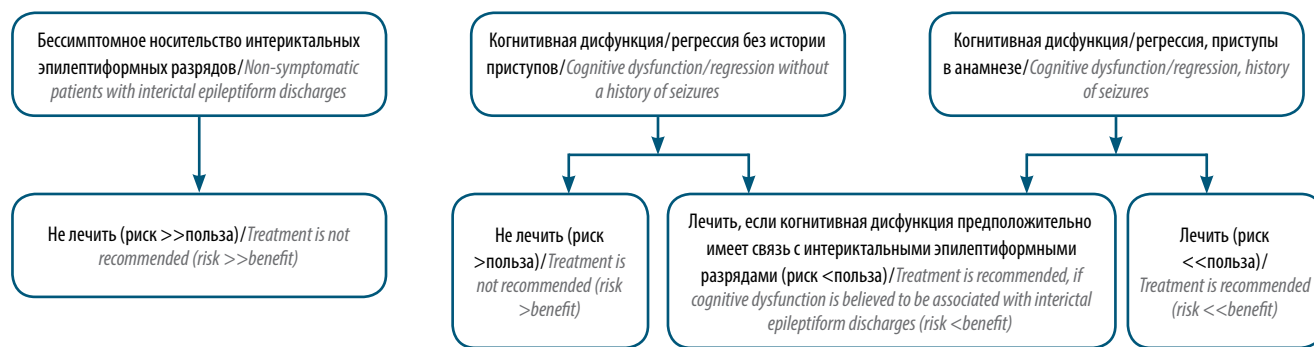


Рис. 3. Алгоритм решения вопроса об антиэпилептической терапии у пациентов с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме
Fig. 3. Algorithm for decision making in antiepileptic therapy for patients with epileptiform activity on electroencephalogram

клиницистами для больных с постоянной спайк-волновой активностью во сне. Анализировались ответы по выбору лечения 232 врачей, являющихся членами Американского общества эпилепсии (American Epilepsy Society) [44]. Необходимость лечения постоянной спайк-волновой активности во сне отметили 88 % врачей, 12 % специалистов считали, что на фоне лечения изменений нет или они неясны. Препаратами первого выбора для редукции эпилептиформной активности были названы бензодиазепины в высоких дозах (диазепам 0,5 мг/кг массы тела утром + 1 мг/кг на ночь) – их рекомендовали 47 % врачей, вальпроаты (30–49 мг/кг/сут) назвали препаратами первого выбора 26 % специалистов, кортикостероиды (оральный преднизолон 2 мг/кг/сут) – 15 %, леветирацитам – 12 %.

Нами было проведено исследование эффективности лечения пациентов с продолженной спайк-волновой активностью во сне [3]. Были определены наиболее эффективные и доступные АЭП. К препаратам первого выбора отнесена вальпроевая кислота в гранулах с пролонгированным высвобождением в дозе

30–50 мг/кг. Препаратами второго выбора в комбинированной терапии с вальпроатами были этосуксимиды (20–40 мг/кг), леветирацетам в высоких дозах (50 мг/кг), кортикостероиды (2 мг/кг).

Таким образом, в настоящее время нет никаких доказательств «за» или «против» лечения бессимптомных эпилептиформных разрядов. Отсутствие единого подхода, основанного на доказательной базе, предполагает индивидуальное решение этого вопроса в каждом конкретном случае.

Нет согласия в вопросе выбора АЭП для лечения ДЭРД, но определены потенциальные кандидаты: вальпроевая кислота, бензодиазепины в высоких дозах, леветирацетам и кортикостероиды.

Инновационная фармацевтическая технология новой формы вальпроевой кислоты в гранулах с пролонгированным высвобождением (депакин хроносфера) наиболее эффективна и удобна у детей. Концентрация препарата в плазме стабильно поддерживается на верхней границе терапевтического диапазона при одно- или двукратном приеме, что позволяет упростить режим применения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ермоленко Н.А., Бучнева И.А., Захарова Е.И. Клинико-электроэнцефалографические особенности течения хронических тикозных расстройств у детей и подростков. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2016;(1 спецвыпуск):18–24. [Ermolenko N.A., Buchneva I.A., Zakharova E.I. Clinical and electroencephalographic characteristics of chronic tic disorders in children and adolescents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2016;(1 special issue):18–24. (In Russ.)].
2. Ермоленко Н.А., Бучнева И.А., Захарова Е.И. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2014;(1 спецвыпуск):9–12. [Ermolenko N.A., Buchneva I.A., Zakharova E.I. Clinical and neurophysiological characteristics of epileptic syndromes associated with benign epileptiform discharges of childhood. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2014;(1 special issue):9–12. (In Russ.)].
3. Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Бучнева И.А. и др. Эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом во сне, особенности клинического течения и рациональные подходы к терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2010;5(2):9–13. [Ermolenko N.A., Ermakov A.Yu., Buchneva I.A. et al. Epilepsy with electrical status epilepticus in sleep: clinical characteristics and rational approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2010;5(2):9–13. (In Russ.)].
4. Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Бучнева И.А. и др. Эпилепсия с продолженной эпилептиформной активностью во сне у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;(11):10–4. [Ermolenko N.A., Ermakov A.Yu., Buch-

- neva I.A. et al. Epilepsy with continuous epileptiform activity in sleep in children and adolescents. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;(11):10–4. (In Russ.).
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. 440 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Glukhova L.Yu. Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics. Moscow: Alvares Publishing, 2004. 440 p. (In Russ.).]
 6. Aarts J.H., Binnie C.D., Smit A.M., Wilkins A.J. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. Am J Epidemiol 1992;135(11):1231.
 7. Ballaban-Gil K., Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2000;6(4):300.
 8. Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. Epilepsia 1972;13:795–911.
 9. Borusiak P., Zilbauer M., Jenke A.C. Prevalence of epileptiform discharges in healthy children – new data from a prospective study using digital EEG. Epilepsia 2010;51:1185–88. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02.
 10. Braakman H.M., Vander Kruijs S.J., Vaessen M.J. et al. Microstructural and functional MRI studies of cognitive impairment in epilepsy. Epilepsia 2012;53(10):1690–9.
 11. Buzatu M., Bulteau C., Altuzarra C. et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. Epilepsia 2009;50(suppl 7):68–72.
 12. Cavazzuti G.B., Cappella L., Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. Epilepsia 1980;21:43–55. DOI: 10.1111/j.1528-1157.
 13. Chez M.G., Chang M., Krasne V. et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006;8(1):267–71. PMID: 16403678. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.11.001.
 14. Courjon J., Cotte M.R. Les decharges pseudo-rythmiques localizes chez enfant et leur evolution a la puberte. 22^{me} Congres de Pediatrie de Langue Francaise. Montpellier: Dehan., 1959. Pp. 247–250.
 15. Dalla Bernardina B., Sgro V., Fejerman N. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (3rd edn.). Eds.: J. Roger, M. Barbau, Ch. Dravet et al. Wolf. London: John Libbey & Co Ltd, 2002. Pp. 181–203.
 16. Doose H., Baier W.K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. Eur J Pediat 1989;149(3):152–8. PMID: 2693093.
 17. Doose H., Sitepu B. Childhood epilepsy in a German city. Neuropediatrics 1983;14(4):220–4. PMID: 6419141. DOI: 10.1055/s-2008-1059582.
 18. Duvelleroy-Hommet C., Billard C., Lucas B. et al. Sleep EEG and developmental dysphasia: lack of a consistent relationship with paroxysmal EEG activity during sleep. Neuropediatrics 1995;26(1):14–8. PMID: 7540732. DOI: 10.1055/s-2007-979713.
 19. Ebus S., Arends J., Hendriksen J. et al. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. Eur J Paediatr Neurol 2012;16(6):697–706.
 20. Eeg-Olofson O. The genetics of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: Genetics of focal epilepsies: Clinical aspects and molecular biology. London: John Libbey & Co Ltd, 1999. Pp. 35–41.
 21. Galanopoulou A.S., Bojko A., Lado F., Moshé S.L. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. Brain Dev 2000;22(5):279–95. PMID: 10891635.
 22. Gastaut Y. Un element deroutant de la semiologie electroencephalographique: les points prerolandique sans signification focale. Rev Neurol (Paris) 1952;87:488–90.
 23. Guzzetta F., Battaglia D., Veredice C. et al. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. Epilepsia 2005;46(6):889–900. PMID: 15946329. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.64504.x.
 24. Hernan A.E., Alexander A., Lenck-Santini P.P. et al. Attention deficit associated with early life interictal spikes in a rat model is improved with ACTH. PLoS One 2014;9(2):e89812. PMID: 24587054. DOI: 10.1371/journal.pone.0089812.
 25. Holmes G.L., Lenck-Santini P.P. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. Epilepsy Behav 2006;8(3):504–15. PMID: 16540376. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.11.014.
 26. Holtmann M., Matei A., Hellmann U. et al. Rolandic spikes increase impulsivity in ADHD – a neuropsychological pilot study. Brain Dev 2006;28(10):633–40.
 27. Kim J.A., Szatmari P., Bryson S.E. et al. The prevalence of anxiety and mood problems among children with autism and Asperger syndrome. Autism 2006;4:117–32.
 28. Kozik A. Localization and lateralization of epileptic foci in children. An analysis of spike mapping. Epileptologia 2005;13(suppl 1):108.
 29. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H. et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). Epilepsia 2009;50(6):1517–24. PMID: 19054417. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01891.x.
 30. Lemke J.R., La D., Reinthaler E.M. et al. Mutations in *GRIN2A* cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. Nat Genet 2013;45:1067–72.
 31. Libenson M.H., Haldar A., Pinto A.L. The stability of spike counts in children with interictal epileptiform activity. Seizure 2014;23(6):454–6. PMID: 24742797. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.03.005.
 32. Licht E.A., Jacobsen R.H., Fujikawa D.G. Chronically impaired frontal lobe function from subclinical epileptiform discharges. Epilepsy Behav 2002;3:96–100.
 33. Liukkonen E., Kantola-Sorsa E., Paetau R. et al. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. Epilepsia 2010;51(10):2023–32. PMID: 20477851. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02578.x.
 34. McNally M.A., Kossoff E.H. Incidental rolandic spikes: long-term outcomes and impact of treatment. Epilepsy Behav 2015;43:135–8. PMID: 25623811. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.12.007.
 35. Mulligan C.K., Trauner D.A. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord 2014;44(2):452–8.
 36. Nayrac P., Beaussart M. Les points – ondes prerolandiques: expression EEG tres particulier. Etude electro-clinique de 21 cas. Rev Neurol (Paris) 1958;99:201–6.
 37. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood epilepsies with occipital paroxysms: a 15 year prospective study. Ann Neurol 1989;26(1):51–6. PMID: 2774501. DOI: 10.1002/ana.410260108.
 38. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2005. Pp. 223–269.
 39. Pera M.C., Randazzo G., Masnada S. et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. Funct Neurol 2015;30(3):173–9.
 40. Pohlmann-Eden B., Aldenkamp A., Baker G.A. et al. The relevance of neuropsychiatric symptoms and cognitive problems in new-onset epilepsy – current knowledge and understanding. Epilepsy Behav 2015;51:199–209. PMID: 26291774. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.07.005.
 41. Reutlinger C., Helbig I., Gawelczyk B. et al. Deletions in 16p13 including *GRIN2A* in patients with intellectual disability, various dysmorphic features and seizure disorders of the rolandic region.

- Epilepsia 2010;51(9):1870–3.
DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02555.
42. Ronen G.M., Richards J.E., Cunningham C. et al. Can sodium valproate improve learning in children with epileptiform bursts but without clinical seizures? *Dev Med Child Neurol* 2000;42(11):751–5. PMID: 11104347.
43. Rousselle C., Revol M. Relations between cognitive functions and continuous spikes and waves during slow sleep. In: *Continuous spike and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep*. Eds.: A. Beaumanoir, M. Bureau, T. Deonna et al. London: John Libbey & Co Ltd, 1995. Pp. 123–133.
44. Sánchez Fernández I., Chapman K., Jurriaan M. et al. Treatment for continuous spikes and waves during sleep (CSWS): survey on treatment choices in North America. *Epilepsia* 2014;55(7):1099–108. DOI:10.1111/epi.12678.
45. Sánchez Fernández I., Hadjiloizou S., Eksioglu Y. et al. Short-term response of sleep-potentiated spiking to high-dose diazepam in electric status epilepticus during sleep. *Pediatr Neurol* 2012;46(5):312–8. PMID: 22520353. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.02.017.
46. Sánchez Fernández I., Loddenkemper T., Galanopoulou A.S., Moshé S.L. Should epileptiform discharges be treated? *Epilepsia* 2015;56(10):1492–504. PMID: 26293670. DOI: 10.1111/epi.13108.
47. So E.L. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *J Clin Neurophysiol* 2010;27(4):229–38. PMID: 20634716. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3181ea42a4.
48. Tuchman R. Autism and social cognition in epilepsy: implications for comprehensive epilepsy care. *Curr Opin Neurol* 2013;26(2):214–8. PMID: 23400237. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32835ee64f.
49. Vaessen M.J., Braakman H.M., Heerink J.S. et al. Abnormal modular organization of functional networks in cognitively impaired children with frontal lobe epilepsy. *Cereb Cortex* 2013;23(8):1997–2006.

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

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

Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в понимании и подходах к лечению

Е.А. Морозова¹, А.А. Мадякина²

¹Кафедра детской неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

²ООО «Медицинский центр «НЭО»; Республика Татарстан, 420029 Казань, Сибирский тракт, 13

Контакты: Елена Александровна Морозова ratner@bk.ru

В статье представлены данные обследования 406 пациентов с предварительным диагнозом синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Лишь у 1/3 пациентов данный диагноз подтвердился, причем у 70,4 % из них выявленотягощенный перинатальный фон. Подробно описаны клинические аспекты и результаты обследования у пациентов с СДВГ. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что именно сочетание анте- и интранатальных факторов неблагополучия обуславливает гипоксию и церебральную ишемию, лежащие в основе формирования СДВГ. Представлены результаты сравнительного анализа эффективности аллопатического и остеопатического лечения.

Ключевые слова: нарушение активности и внимания, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, детская неврология, перинатальная патология мозга, остеопатия

Для цитирования: Морозова Е.А., Мадякина А.А. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в понимании и подходах к лечению. Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):14–25.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-14-25

ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER: NEW IN UNDERSTANDING AND TREATMENT APPROACHES

E.A. Morozova¹, A.A. Madyakina²

¹Chair of Children's Neurology, Kazan State Medical Academy; 11 Mushtary St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan;

²LLC "Medical center "NEO"; 13 Siberian tract, Kazan 420029, Republic of Tatarstan

Data of examination of 406 patients with the preliminary diagnosis attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) are presented in the article. Only at 3rd of patients the given diagnosis has proved to be true, and at 70.4 % from them is revealed burdening perinatal background. Clinical aspects and survey results at patients with ADHD are stated in detail. The obtained data allows to draw a conclusion, what exactly a combination ante- and intranatal trouble factors cause hypoxia and cerebral ischemia, underlying formation ADHD. The data of the comparative analysis of the efficacy of allopathic treatment and the osteopathic approach are presented.

Key words: syndrome of deficiency of attention with hyperactivity, disturbance of activity and attention, attention deficit hyperactivity disorder, children's neurology, perinatal brain pathology, osteopathy

For citation: Morozova E.A., Madyakina A.A. Attention deficit hyperactivity disorder: new in understanding and treatment approaches. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):14–25.

Введение

Одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем является синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Из-за отсутствия единодушия в понимании патогенеза расстройства сведения о его частоте противоречивы: по данным разных авторов, она составляет от 2,0 до 18,0 % детской популяции [1, 3, 5]. Кроме того, до последнего времени СДВГ традиционно считался заболеванием детского возраста, тогда как результаты современных исследований подтверждают, что симптомы СДВГ

в той или иной степени выраженности, претерпевая определенную трансформацию, встречаются более чем у 50 % пациентов с этим заболеванием во взрослом возрасте [5].

Принято считать, что дебют заболевания приходится на возраст 3–4 лет и выражается преимущественно в виде гиперактивности и импульсивности. Тем не менее первые проявления можно заподозрить в еще более раннем возрасте, когда родители пациентов обращаются к врачу с жалобами на нарушение сна, повышенную возбудимость, двигательную

расторженность, которая осложняет даже процесс переодевания или кормления ребенка. Традиционно считалось, что нарушения внимания становятся очевидными лишь с началом обучения в школе, однако набирающее в последние годы популярность интенсивное внедрение ранних обучающих методик в рамках школ раннего развития и высокие требования к подготовленности детей к школе позволяют выявить дефицитарность психического развития некоторых детей, обусловленную нарушением внимания, в еще более раннем возрасте. По мере взросления у пациентов с СДВГ начинают проявляться трудности в усвоении учебного материала, коммуникативные проблемы при общении с окружающими, повышенная тревожность и признаки депрессии, обуславливающие различные формы антисоциального и девиантного поведения. Таким образом, зачастую ребенок, который с раннего возраста находился под наблюдением чаще всего невролога, реже — психиатра или психолога, по поводу нарушений сна, чрезмерного беспричинного беспокойства, неусидчивости, конфликтности, становится «проблемным» для своих сверстников, учителей и, к сожалению, родителей.

Несмотря на внедрение новых технологий в медицину, практика ведения пациентов с СДВГ остается прежней. Большинство авторов сходятся во мнении, что установление диагноза основывается преимущественно на клинических симптомах, а результаты нейропсихологических исследований и методов нейровизуализации, не выявляя патномоничных для данного заболевания признаков, являются вспомогательными [1]. Кроме того, и перечень лечебных мероприятий в отношении СДВГ за последнее время не изменился. За рубежом препаратами выбора остаются психостимуляторы, в частности производные метилфенидата. В отечественной медицине для коррекции гиперактивности, невнимательности, трудностей в обучении традиционно используют ноотропы. Несмотря на широкую практику назначения лекарственной терапии, большинство авторов сходятся в понимании необходимости комплексного подхода с использованием психолого-педагогической коррекции.

Таким образом, высокая социальная значимость данной проблемы объясняет актуальность проведенного исследования, **целью** которого стало изучение ранних предикторов СДВГ для формирования системы ранней профилактики поведенческих нарушений и трудностей в обучении у школьников и подростков.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили результаты комплексного обследования 406 детей в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 мес, обратившихся в кабинет диагностики и лечения СДВГ МУЗ «Детская городская

больница № 8» с предварительным диагнозом СДВГ. Диагностику синдрома проводили в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-IV. Имеющиеся в классификациях признаки были основными критериями включения больных в исследование. Критериями исключения пациента из исследования выступали психические отклонения, эндокринные и тяжелые соматические заболевания, прием препаратов с побочным действием в виде гиперактивности и нарушения внимания, последствия черепно-мозговых травм и нейроинфекций с проявлениями гиперактивности и дефицита внимания, выраженная очаговая неврологическая симптоматика, нежелание семьи пациента сотрудничать с врачом в рамках исследования.

У всех пациентов проводили тщательный сбор анамнеза с акцентом на перинатальные его аспекты, классическое неврологическое исследование, консультацию психиатра, кроме того, применялись такие дополнительные методы исследования, как электроэнцефалография (ЭЭГ) (более чем в 50 % всех случаев был проведен ЭЭГ-мониторинг), ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга. Рентгеновскую краниографию и спондилографию шейного отдела позвоночника выполняли по показаниям. Все исследования у детей проводили с информированного согласия родителей.

Результаты и обсуждение

Диагноз был подтвержден лишь у 162 обратившихся к нам детей с предварительным диагнозом СДВГ, что составило 39,9 % обследованных. На основании этих показателей можно говорить о существующей в настоящее время тенденции к гипердиагностике данного заболевания. Показатели гипердиагностики существенно не различаются по данным разных научно-исследовательских центров. В остальных случаях нарушения поведения и внимания были обусловлены последствиями перенесенных черепно-мозговых травм или нейроинфекций, соматическими заболеваниями, эмоциональными нарушениями, проявившимися как реакция на стрессовую ситуацию, избытованностью, особенностью темперамента. Несмотря на то что одним из известных критериев установления диагноза СДВГ является сохраненный интеллект, часть детей (34 ребенка, что составило 8,4 % от общего числа обследованных), обратившихся с предварительным диагнозом СДВГ, в той или иной степени отставали в умственном развитии.

У 114 обследованных детей (28,1 % от общего числа и 70,4 % детей с СДВГ) была подтверждена перинатальная патология нервной системы в анамнезе. Эти дети были отнесены в группу I. У 48 из 162 детей не было выявлено ни неврологической патологии, ни отягощенного акушерского анамнеза, при наличии симптомов гиперактивности в детстве у одного

или (реже) обоих родителей (группа II, или группа идиопатического СДВГ).

Анализ появления первых симптомов СДВГ у пациентов 2 групп исследования выявил более раннее появление жалоб при отягощенном перинатальном анамнезе (68 %, $p < 0,001$), тогда как при идиопатической форме проявления СДВГ до 6-летнего возраста отмечены лишь в 28 % случаев, и наибольшая частота появления первичных жалоб приходилась действительно на возраст 6–7 лет. Другими особенностями пациентов с перинатально обусловленным СДВГ при сравнении с идиопатической группой были преобладание жалоб на недостаточность внимания (80,3 и 46 % соответственно, $p < 0,001$) и выраженность коммуникативных и поведенческих нарушений уже в младшем возрасте (62,3 и 44 % соответственно, $p = 0,029$).

Преобладание в проведенном исследовании мальчиков над девочками (4,8:1 и 3,5:1 в группах I и II) соответствует данным литературы по гендерным различиям пациентов с нарушением внимания и активности [5].

В наше исследование не был включен сравнительный анализ ante- и интранатальных особенностей течения беременности матерей обследуемых пациентов. Тем не менее полученные высокие абсолютные показатели по ряду факторов обуславливают необходимость отразить их в обсуждении. В группе I в качестве возможных антенатальных предикторов СДВГ можно рассматривать угрозу прерывания беременности (59,8 %) в сочетании с применением гормональных препаратов (21,3 %), токсикоз (45,9 %), анемию (45,9 %), стресс (26,2 %). В группе II наиболее значимыми факторами были стресс (18 %), курение (14 %) и употребление алкоголя (10 %) во время беременности. По данным зарубежной литературы, курение и употребление алкоголя играют значимую роль в генезе нарушения внимания и активности у детей [7]. В проведенном исследовании эти факторы достоверно чаще встречались при идиопатической форме нарушения внимания и активности ($p < 0,05$).

Анализ коморбидных симптомов подтвердил редкое сочетание СДВГ с тиками и энурезом без достоверного различия в 2 группах: так, тики встречались в 21,3 % случаев в группе I и в 30 % случаев в группе II, энурез выявлялся в 15,6 и 18 % случаев соответственно. В то же время недостаточно изученными остаются причины возникновения таких частых сопутствующих состояний, как головная боль, цервикалгия, нарушение сна, которые достоверно чаще возникали у пациентов с отягощенным перинатальным анамнезом: в 50,8 % случаев головная боль отмечена в группе I и в 18 % – в группе II ($p < 0,001$); в 32 % случаев нарушения сна выявлены в группе I и в 16 % – в группе II ($p = 0,039$); цервикалгия и речевые нарушения обнаружены только в группе I – 29,0 % ($p < 0,001$) и 13,9 %

($p = 0,006$) соответственно. Важно отметить и то, что у пациентов с идиопатической формой СДВГ выявлялся лишь один вид головной боли – головная боль напряжения без напряжения перикраниальных мышц (18 % против 5,7 % в группе I), в то время как у детей с перинатальной патологией в анамнезе диагностированы также головная боль напряжения с напряжением перикраниальных мышц (6,6 %), гипертензионный (4,1 %), цервикогенный (27,9 %) и сосудистый (6,6 %) виды головной боли. Были выявлены и возрастные особенности: головная боль чаще беспокоила пациентов старшего возраста как в группе с перинатальной патологией в анамнезе, так и без нее.

Сравнительный анализ неврологического статуса пациентов 2 групп исследования, представленный в табл. 1, показал достоверное преобладание в группе I диффузной мышечной гипотонии, признаков компенсированной гидроцефалии, симптомов периферической цервикальной недостаточности, вертебрального синдрома, пирамидной недостаточности, координаторных нарушений.

Таким образом, с учетом перинатального, прежде всего ишемического происхождения данных симптомов можно объяснить неврологическую симптоматику у пациентов в группе I и отсутствие ее в группе II. В то же время практически с равной частотой у пациентов обеих групп были отмечены гиперкинетические расстройства и диспраксические нарушения.

Было выявлено, что среди пациентов с СДВГ и перинатальной патологией в анамнезе чаще встречались леворукие дети (16,4 % в группе I и 4 % в группе II, $p = 0,028$). Оказалось, что эти пациенты в возрасте до 3–5 лет находились под наблюдением невролога в связи с задержкой речи. Сочетание симптомов пирамидной недостаточности в правой руке, вынуждавшей этих детей к преимущественному пользованию левой рукой, и дисфазии речи, указывающей на вовлечение моторного центра речи, позволяют предположить перинатальную церебральную левополушарную ишемию.

В литературе, посвященной проблеме нарушения активности и внимания, нередко встречается упоминание сопутствующих СДВГ речевых нарушений, таких как дизатрия, дислалия с ускорением темпа речи, заикание. Результаты нашего исследования подтверждают эти данные. При этом сочетание с речевыми нарушениями наблюдалось только в группе пациентов с перинатальной патологией нервной системы (16,4 %), что, на наш взгляд, является следствием диагностированной в раннем возрасте задержки темпа речевого развития (24,6 %).

Использование валидных, по мнению различных авторов [2, 4], тестов при исследовании когнитивной функции у пациентов обеих групп позволило получить следующие данные, представленные в табл. 2 и 3.

Таблица 1. Данные неврологического осмотра у пациентов с перинатально обусловленным синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (группа I) и с идиопатической формой синдрома (группа II)

Table 1. Results of neurological examination in patients with attention deficit hyperactivity disorder associated with perinatal causes (group I) and idiopathic form of this syndrome (group II)

Неврологическое нарушение Neurological disorder	Группа I Group I		Группа II Group II		p
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Признаки компенсированной гидроцефалии Signs of compensated hydrocephalus	18	14,7	0	0	<0,001
Кривошея Torticollis	36	29,5	0	0	<0,001
Нарушения функции черепных нервов Cranial nerve dysfunction	48	39,3	0	0	<0,001
Вертебральный синдром Vertebral syndrome	38	31,1	0	0	<0,001
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscular hypotonia	86	70,5	14	28,0	<0,001
Синдром периферической цервикальной недостаточности Peripheral cervical insufficiency	60	49,2	0	0	<0,001
Пирамидная недостаточность Pyramidal insufficiency	32	26,2	0	0	<0,001
Нижний смешанный парализ Mixed lower extremity paraparesis	2	1,6	0	0	0,370
Правосторонний гемипарез легкой степени Mild right-sided hemiparesis	1	0,8	0	0	0,527
Координаторные нарушения Coordination disorders	73	59,8	14	28,0	<0,001
Гиперкинетический синдром Hyperkinetic syndrome	49	40,2	15	30,0	0,211
Речевые нарушения Speech disorders	20	16,4	0	0	0,006
Диспраксия Dyspraxia	32	26,2	14	28,0	0,809

Анализ результатов выполнения теста Векслера в модификации WISC (детский) показал, что практически в равной степени в обеих группах среди детей в возрасте 8 лет и старше встречались пациенты со средними показателями интеллекта (29,6 % в группе I и 35,9 % в группе II). В то же время показатели интеллекта ниже среднего значения достоверно преобладали у пациентов с отягощенным перинатальным анамнезом («плохая» норма – 38 и 17,9 % соответственно, «пограничная» зона – только в группе I, 14,1 %). С другой стороны, показатели выше среднего значения преобладали у пациентов с идиопатической формой («хорошая» норма – 12,6 % в группе I и 30,8 % в группе II) (см. табл. 2). Задания, вызвавшие наибольшие трудности при выполнении, в целом совпадали

в 2 группах, но трудности выполнения достоверно чаще встречались в группе I.

Исследование интеллектуального уровня пациентов в возрасте от 6 лет до 7 лет 11 мес не выявило достоверных отличий по результатам тестирования в 2 группах. Тем не менее показатели интеллекта ниже среднего уровня чаще диагностировались в группе I (23,5 и 9,1 % соответственно), а выше среднего – в группе II (11,8 и 18,2 % соответственно) (табл. 3).

Для исследования непосредственно функции внимания оценивались 2 показателя: скорость выполнения задания и точность выполнения, или концентрация внимания. С этой целью в обеих группах применяли тест Тулуз–Пьерона. Результаты исследования представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 2. Результаты тестирования с помощью теста Векслера в модификации WISC (детский) пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и перинатальной патологией в анамнезе (группа I) и при идиопатической форме синдрома (группа II)

Table 2. Intelligence testing using the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) in patients with attention deficit hyperactivity disorder associated with perinatal causes (group I) and idiopathic form of this syndrome (group II)

Результат Result	Группа I Group I		Группа II Group II		p
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Высокий IQ Superior IQ	4	5,6	6	15,4	0,089
«Хорошая» норма High average	9	12,6	12	30,8	0,022
Средний IQ Average IQ	21	29,6	14	35,9	0,499
«Плохая» норма Low average	27	38,0	7	17,9	0,031
«Пограничная» зона Borderline	10	14,1	0	0	0,016
Всего Total	71	100	39	100	—

Примечание. IQ – intelligence quotient, коэффициент интеллекта.
Note. IQ – intelligence quotient.

Таблица 3. Результаты нейропсихологического тестирования с использованием цветного варианта «Прогрессирующих матриц Равена» пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и перинатальной патологией в анамнезе (группа I) и при идиопатической форме синдрома (группа II)

Table 3. Neuropsychological testing using the Raven's Coloured Progressive Matrices in patients with attention deficit hyperactivity disorder associated with perinatal causes (group I) and idiopathic form of this syndrome (group II)

Результат Result	Группа I Group I		Группа II Group II		p
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Высокий интеллект Intellectually superior	0	0	1	9,0	0,171
Интеллект явно выше среднего Definitely above average	6	11,8	2	18,2	0,568
Средний интеллект Average	33	64,7	7	63,6	0,945
Интеллект явно ниже среднего Below average	12	23,5	1	9,1	0,291
Всего Total	51	100	11	100	—

Анализ данных о скорости выполнения задания показал, что достоверно отличались результаты «хорошая скорость» (18 % в группе II против 7 % в группе I) и «патология» (18 % в группе I и 6 % в группе II), тогда как результаты «средняя скорость» и «слабая

скорость» не показали достоверной разницы в 2 группах (см. табл. 4).

Точность выполнения теста, или концентрация внимания, была ниже среднего значения у детей

Таблица 4. Скорость выполнения теста Тулуз–Пьерона у пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и перинатальной патологией в анамнезе (группа I) и при идиопатической форме синдрома (группа II)

Table 4. Processing speed evaluated using the Toulouse–Pieron test in patients with attention deficit hyperactivity disorder associated with perinatal causes (group I) and idiopathic form of this syndrome (group II)

Скорость выполнения Processing speed	Группа I Group I		Группа II Group II		p
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Патология Pathological	22	18,0	3	6,0	0,044
Слабая Low	48	39,3	14	28,0	0,163
Средняя или возрастная норма Average or age norm	45	36,9	24	48,0	0,318
Хорошая Good	7	5,7	9	18,0	0,013
Высокая High	0	0	0	0	1,000
Всего Total	122	100	50	100	–

Таблица 5. Точность выполнения теста Тулуз–Пьерона (концентрация внимания) у пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и перинатальной патологией в анамнезе (группа I) и при идиопатической форме синдрома (группа II)

Table 5. Accuracy of performing the Toulouse–Pieron test (concentration of attention) in patients with attention deficit hyperactivity disorder associated with perinatal causes (group I) and idiopathic form of this syndrome (group II)

Точность выполнения Accuracy	Группа I Group I		Группа II Group II		p
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Патология Pathological	53	43,4	13	26,0	0,039
Слабая Low	69	56,6	37	74,0	0,035
Средняя или возрастная норма Average or age norm	0	0	0	0	1,000
Хорошая Good	0	0	0	0	1,000
Высокая High	0	0	0	0	1,000
Всего Total	122	100	50	100	–

2 групп, однако ниже – в группе с перинатально обусловленным СДВГ: результат «патология» достоверно преобладал в группе I (43,4 и 26 % соответственно), а слабая точность выполнения – в группе II (74 % против 56,6 %) (табл. 5).

Таким образом, наблюдающееся с возрастом ухудшение результатов выполнения заданий на оценку

общего интеллекта можно объяснить снижением скорости переработки информации [8] и стойким снижением концентрации внимания, сохраняющим свою выраженность, по мнению В. Sjørvan и соавт. (2012), даже к 22 годам [6]. Немаловажным для группы пациентов с отягощенным перинатальным фоном является факт выявления таких сопутствующих расстройств,

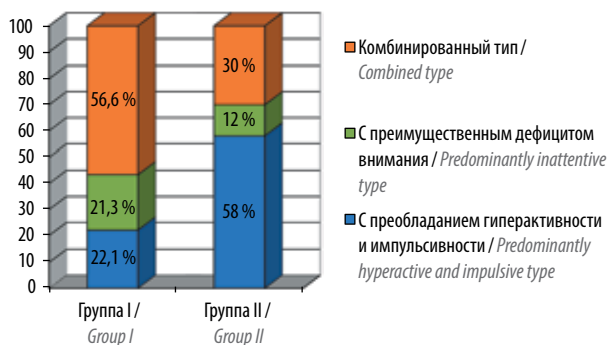


Рис. 1. Типы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у пациентов с перинатальной патологией в анамнезе (группа I) и при идиопатической форме синдрома (группа II)

Fig. 1. Types of attention deficit hyperactivity disorder in patients with perinatal impairments (group I) and idiopathic form of this syndrome (group II)

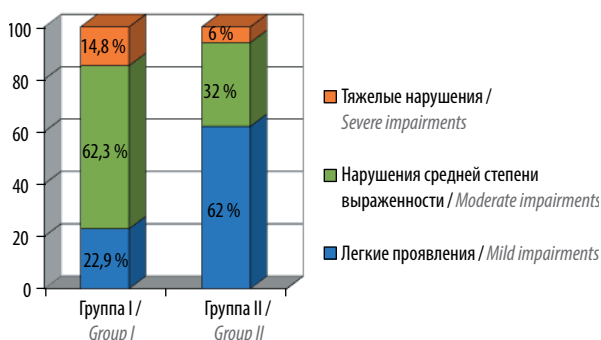


Рис. 2. Частота встречаемости синдрома дефицита внимания с гиперактивностью различной степени тяжести у пациентов с перинатальной патологией в анамнезе (группа I) и при идиопатической форме синдрома (группа II)

Fig. 2. Frequency of attention deficit hyperactivity disorder of various severity in patients with perinatal disorders (group I) and patients with idiopathic form of this syndrome (group II)

как головная боль и вертебральный синдром, имеющих безусловную связь с церебральной дисциркуляцией, лежащей в основе нейрокогнитивных нарушений, происхождение которых не вызывает сомнений во взрослой неврологии и практически не изучается с позиций церебральной ишемии у детей.

Полученные в результате исследования данные позволили классифицировать СДВГ по типам (рис. 1).

Частота СДВГ с преобладанием гиперактивности и импульсивности была достоверно выше в группе II – 58 % по сравнению с 22,1 % в группе I ($p < 0,001$). СДВГ с преимущественным дефицитом внимания встречался чаще в группе I, но без статистически значимых отличий – 21,3 и 12 % соответственно ($p = 0,156$). Наиболее часто в группе I был диагностирован комбинированный тип расстройства – в 56,6 % случаев, тогда как в группе II он встречался в 30 % случаев ($p = 0,003$). Анализ распространенности СДВГ по возрасту выявил достоверное отличие только в группе пациентов с перинатально обусловленным СДВГ: преимущественные проявления гиперактивности и импульсивности ($p = 0,045$), а также

комбинированный тип ($p < 0,001$) чаще были диагностированы у пациентов младшего возраста, в то время как преимущественный дефицит внимания – у пациентов старшего возраста ($p < 0,001$).

На рис. 2 представлена частота встречаемости СДВГ различной степени тяжести в исследуемых группах. Анализ полученных данных позволяет констатировать, что в группе I достоверно чаще был диагностирован СДВГ средней степени тяжести – в 58,2 % случаев, хотя и в группе II эта форма встречалась достаточно часто – почти у трети пациентов (32 %, $p = 0,002$). У пациентов группы II в большей степени выявлялись легкие проявления расстройства (62 %), встречающиеся статистически чаще, чем в группе I (22,9 %, $p < 0,001$). Частота встречаемости тяжелых нарушений в обеих группах не достигала высоких показателей, но, несмотря на это, достоверно преобладала в группе I – 18,9 и 6 % соответственно ($p = 0,035$).

Частота выявления осложненных форм СДВГ также была выше в группе I – 74,6 и 38 % соответственно ($p < 0,001$). Среди коморбидных расстройств, осложняющих течение СДВГ, одинаково часто в обеих группах встречались тики и энурез. Кроме того, у пациентов с перинатальной патологией в анамнезе клиническим проявлениям основного заболевания достоверно чаще сопутствовали головная боль (50,8 %), нарушения сна (32,0 %), а цервикалгия (31,1 %), речевые нарушения (16,4 %), энкопрез (5,7 %) встречались исключительно у пациентов данной группы. Таким образом, можно констатировать, что у 2 различных по генезу форм СДВГ имеются разные коморбидные симптомы, а перинатально обусловленный СДВГ протекает в более тяжелой форме.

Исследование церебральной гемодинамики было проведено всем пациентам обеих групп и выявило значимые нарушения кровотока в вертебробазиллярном бассейне у пациентов с перинатально обусловленным СДВГ по сравнению с идиопатической группой: 42,6 и 10 % соответственно ($p < 0,001$). Венозная дисциркуляция различной степени выраженности (легкая – 9 %, средняя – 29,5 %, выраженная – 47,5 %, в целом – 86 %, $p < 0,001$) была диагностирована у пациентов с перинатально обусловленным СДВГ, тогда как при идиопатической форме отмечались лишь легкие нарушения венозного кровотока (6 %).

Ангиопатия сетчатки отражена в заключении окулиста у 68 (55,7 %) детей группы I и у 6 (12 %) пациентов группы II ($p < 0,001$).

Результаты исследования биоэлектрической активности мозга с использованием рутинной ЭЭГ и ЭЭГ-мониторинга сна и бодрствования представлены в табл. 6.

Анализ данных ЭЭГ показал, что у детей группы I достоверно чаще выявляются функционально-органические (21,3 %) и органические изменения (10,7 %),

Таблица 6. Электроэнцефалографические особенности, выявленные у пациентов с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью с перинатальной патологией в анамнезе (группа I) и при идиопатической форме синдрома (группа II)

Table 6. Electroencephalographic findings in patients with attention deficit hyperactivity disorder associated with perinatal causes (group I) and idiopathic form of this syndrome (group II)

Электроэнцефалографический признак Electroencephalographic sign	Группа I Group I		Группа II Group II		p
	Абс. Abs.	%	Абс. Abs.	%	
Диффузная дезорганизация корковой ритмики со склонностью к синхронизации Diffuse disorganization of the cortical rhythm with a trend towards its synchronization	91	74,6	25	50,0	0,009
Функциональные изменения Functional changes	68	55,7	27	54,0	0,893
Функционально-органические изменения Functional and organic changes	26	21,3	0	0	<0,001
Органические изменения Organic changes	13	10,7	0	0	0,012
Генерализованные бисинхронные вспышки остроконечных медленных волн тета- и/или дельта-диапазона Generalized bisynchronous bursts with sharp slow theta and/or delta waves	19	15,6	2	4,0	0,040
Генерализованная пароксизмальная активность из высоко-амплитудных волн дельта-диапазона Generalized paroxysmal activity with high-amplitude delta waves	19	15,6	4	8,0	0,186
Ослабление таламо-кортикальных связей Weakened thalamocortical connections	9	7,4	4	8,0	0,893
Дисфункция срединных структур Dysfunction of the medial structures	15	12,3	1	2,0	0,042
Региональная эпилептиформная активность: доброкачественные эпилептиформные паттерны детства benign epileptiform discharges of childhood	28	23,0	2	4,0	0,003
	19	15,6	2	4,0	0,040

тогда как в группе II функционально-органические изменения диагностированы лишь у 4 % пациентов ($p < 0,05$). Данный факт можно объяснить с точки зрения перинатально обусловленной церебральной патологии. Представляется логичной минимальная частота встречаемости данных нарушений в группе идиопатического СДВГ. У пациентов группы I выявлено достоверное преобладание левополушарной региональной акцентуации медленно-волновой активности (64,7 %, $p = 0,021$) над правополушарной (23,5 %), что в сочетании с выявленной ранее компенсаторной леворукостью и пирамидной недостаточностью справа подтверждает перинатальный генез данных изменений. Кроме того, у пациентов группы I при ЭЭГ чаще регистрировались генерализованные бисинхронные вспышки остроконечных медленных волн тета- и/или дельта-диапазона (15,6 и 4 % соответственно, $p = 0,040$) и дисфункция срединных структур (12,3 и 2 % соответственно, $p = 0,042$).

Значимой ЭЭГ-особенностью при сравнении 2 групп исследования стала частота выявления эпилептиформной активности – 23 % в группе I и 4 % в группе II ($p = 0,003$). Причем если у пациентов с идиопатическим СДВГ эпилептиформная активность была представлена исключительно доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД) (4 %), то при отягощенном перинатальном анамнезе наряду с высоким индексом ДЭПД (15,6 %) регистрировалась региональная эпилептиформная активность в функционально значимых зонах (7,4 %), которая достоверно чаще встречалась в старшей возрастной подгруппе ($p = 0,024$).

Еще более важным, по мнению исследователей СДВГ, считается необходимость проследить ЭЭГ-изменения в динамике. Проведенный в ходе исследования динамический контроль ЭЭГ в течение 3 лет показал, что у пациентов с идиопатическим СДВГ ДЭПД при ЭЭГ не регистрировались, в то время как в группе

с перинатально обусловленным СДВГ ДЭПД сохранялись у 10,7 % обследованных. Более того, у 6,3 % пациентов индекс эпилептиформной активности вырос, достигая 50–60 % записи сна. Полученные данные позволяют констатировать, что сочетание органических изменений с эпилептиформной активностью, в частности со стойкими ДЭПД, явилось основной особенностью ЭЭГ-картины пациентов с перинатально обусловленным СДВГ по сравнению с идиопатической формой синдрома.

Анализ результатов рентгенологического исследования шейного отдела позвоночника показал значимость данного метода в дифференциации СДВГ различного генеза. На спондиллограммах пациентов с перинатально обусловленным СДВГ выявлены начальные признаки дегенеративно-дистрофических изменений в шейном отделе позвоночника (12,3 %, $p = 0,010$), тогда как в группе детей с идиопатическим СДВГ данные нарушения не отмечались. Признаки нестабильности шейного отдела позвоночника и ротационного подвывиха в атлanto-осевом суставе как следствие цервикальной натальной травмы описаны у пациентов группы I в 55,7 и 36,1 % случаев соответственно ($p < 0,001$).

Проанализированы данные магнитно-резонансной и компьютерной томографии головного мозга 27 пациентов группы I и 13 пациентов группы II. В группе I выявлены негрубая диффузная атрофия коры (48,1 %), расширение субарахноидального пространства преимущественно в области лобных долей (29,6 %), асимметричное расширение желудочковой системы (44,4 %), очаги пониженной плотности, интерпретированные как ишемические (26 %). Обнаруженные в ходе исследования данные подтверждают перинатальную природу нарушения внимания и активности у обследованных пациентов. Анализ данных магнитно-резонансной томографии мозга пациентов с идиопатической формой синдрома не выявил патологических изменений.

В последние годы возрастает популярность остеопатического подхода в лечении нервно-психических заболеваний. В нашем исследовании был проведен сравнительный анализ результатов клинко-инструментального обследования у пациентов с перинатально обусловленным СДВГ на фоне остеопатического и аллопатического лечения. В зависимости от алгоритма лечения пациенты были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 14 пациентов, получавших остеопатическое лечение на базе ООО «Медицинский центр «НЭО». Группу контроля составили 14 пациентов, получавших аллопатическое лечение амбулаторно или на базе неврологического стационара.

Остеопатическое лечение пациентов основной группы проводилось с учетом выявленных

соматических дисфункций курсом, включающим 4–5 сеансов (первые 3 раза с периодичностью 1 раз в неделю, затем через 3 нед; контроль динамики клинических симптомов и остеопатического статуса проводился через 1,5 мес). Лечение было направлено на устранение выявленных дисфункций с целью улучшения гемо- и ликвородинамики и, как следствие, на улучшение метаболизма нервной ткани.

В контрольной группе проводилось аллопатическое лечение с применением ноотропов, сосудорасширяющих и седативных препаратов. В ряде случаев лекарственная терапия была дополнена электрофорезом сосудорасширяющих препаратов на шейный отдел позвоночника по поперечной методике, массажем воротниковой зоны.

На этапе набора пациентов в исследование дети основной группы и группы контроля не имели достоверных различий по жалобам на невнимательность, гиперактивность, трудности в обучении, нарушение поведения и данным перинатального анамнеза. Тем не менее для объективизации результатов лечения родители пациентов заполняли шкалу оценки симптомов нарушения активности и внимания Коннерса до и после проведенного лечения. Таким образом, в 2 группах выявлено достоверное снижение показателей по шкале Коннерса независимо от проведенного лечения: $32,8 \pm 1,4$ балла против $47,1 \pm 2,1$ балла до лечения в основной группе ($p = 0,000$) и $33,3 \pm 1,4$ балла против $46,9 \pm 1,8$ балла до лечения в группе контроля ($p = 0,000$).

Для объективизации степени нарушения концентрации внимания и ее динамики на фоне лечения всем пациентам была проведена корректурная проба Тулуз–Пьерона. Результаты оценивались по 2 параметрам: скорость выполнения тестовых заданий и точность выполнения, которые представлены в табл. 7 и 8.

Анализ данных скорости выполнения задания показал, что в обеих группах исследования после лечения достоверно улучшились скоростные показатели. Так, результат «патология» в динамике не регистрировался как в основной группе ($p = 0,010$), так и в группе контроля ($p = 0,021$). Кроме того, возрастной нормы достигли после лечения пациенты обеих групп исследования почти в половине случаев (42,9 %, $p = 0,010$) (табл. 8).

Анализ данных о точности выполнения теста, или концентрации внимания, выявил статистически значимое улучшение показателей в основной группе. Так, выявляемость показателя «патология» на фоне проведенного остеопатического лечения снизилась до 7,1 % ($p = 0,038$), ранее не регистрируемая «возрастная норма» после лечения составила 42,9 % ($p = 0,010$). В группе контроля также отмечена тенденция к улучшению показателя точности

Таблица 7. Скорость выполнения теста Тулуз–Пьерона у пациентов с перинатально обусловленным нарушением активности и внимания, %

Table 7. Processing speed evaluated using the Toulouse–Pieron test in patients with activity and attention disorder associated with perinatal causes, %

Скорость выполнения Processing speed	Основная группа Experimental group		P	Группа контроля Control group		P
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
Патология Pathological	42,9	0	0,010	35,7	0	0,021
Слабая Low	57,1	42,9	0,459	64,3	57,1	0,700
Средняя или возрастная норма Average or age norm	0	42,9	0,010	0	42,9	0,010
Хорошая Good	0	14,3	0,154	0	0	1,000
Высокая High	0	0	1,000	0	0	1,000
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	–	<i>100</i>	<i>100</i>	–

Таблица 8. Точность выполнения теста Тулуз–Пьерона (концентрация внимания) у пациентов с перинатально обусловленным нарушением активности и внимания, %

Table 8. Accuracy of performing the Toulouse–Pieron test (concentration of attention) in patients with activity and attention disorder associated with perinatal causes, %

Точность выполнения Accuracy	Основная группа Experimental group		P	Группа контроля Control group		P
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
Патология Pathological	42,9	7,1	0,038	42,9	14,3	0,106
Слабая Low	57,1	50,0	0,710	57,1	64,3	0,700
Средняя или возрастная норма Average or age norm	0	42,9	0,010	0	21,4	0,079
Хорошая Good	0	0	1,000	0	0	1,000
Высокая High	0	0	1,000	0	0	1,000
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>100</i>	<i>100</i>	–	<i>100</i>	<i>100</i>	–

выполнения теста, но без статистически значимого отличия от первичных результатов (см. табл. 8).

После проведенного остеопатического лечения отмечено достоверное улучшение показателей церебральной гемодинамики по сравнению с результатами доплерографии сосудов мозга после аллопатического лечения (табл. 9).

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что сочетание некоторых анте- и интранатальных признаков позволяет предположить развитие нарушений активности и внимания с более ранним дебютом, чем в школьном возрасте. Целый ряд неврологических нарушений в раннем постнатальном периоде

Таблица 9. Показатели ультразвуковой и транскраниальной доплерографии у пациентов с перинатально обусловленным нарушением активности и внимания, %

Table 9. Findings of transcranial ultrasound dopplerography in patients with attention deficit hyperactivity disorder associated with perinatal causes, %

Показатель Parameter	Основная группа Experimental group		p	Группа контроля Control group		p
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		До лечения Before treatment	После лечения After treatment	
Асимметрия скорости кровотока по позвоночной артерии Asymmetry of blood flow through the vertebral artery	100	50,0	0,005	100	85,7	0,154
Спазм левой позвоночной артерии Left vertebral artery spasm	42,9	14,3	0,106	35,7	28,6	0,691
Спазм правой позвоночной артерии Right vertebral artery spasm	57,1	21,4	0,046	57,1	28,6	0,140
Экстравазальные влияния на уровне антиоксидантной системы Extravasal effects on the antioxidant system	100	21,4	<0,001	100	100	1,000
Экстравазальные влияния на уровне C4–C7 Extravasal effects at the level of C4–C7	71,4	14,3	0,005	78,6	50,0	0,126
Умеренная венозная дистония Moderate venous dystonia	35,7	14,3	0,203	35,7	28,6	0,691
Выраженная венозная дистония Pronounced venous dystonia	64,3	0	0,001	64,3	7,1	0,004

и младенчестве позволяет определять ранние предикторы СДВГ и предусматривает возможность его профилактики. СДВГ у детей с отягощенным перинатальным анамнезом в большинстве случаев развивается одновременно с определенными коморбидными расстройствами (головная боль, боль в шее, нарушения сна), отличающимися от клинически типичных для всех пациентов с СДВГ. Инструментальные методы исследования

обнаруживают у данной категории пациентов остаточные явления перинатально обусловленных ишемических изменений, нарушения церебральной гемодинамики, которые диктуют необходимость применения патогенетической, а не симптоматической терапии. С этой точки зрения достоверно эффективным является сочетание классического аллопатического и остеопатического подходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте: учебное пособие для вузов. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Юрайт, 2018. 274 с. [Zavadenko N.N. Hyperactivity and attention deficit in children: training manual for high schools. 2nd edn., rev. and suppl. Moscow: Yurait, 2018. 274 p. (In Russ.).]
2. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 592 с. [Mendelevich V.D. Clinical and medical psychology. Moscow: MEDpress-inform, 2002. 592 p. (In Russ.).]
3. Морозова Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Казань, 2012. 48 с. [Morozova E.A. Clinical evolution of perinatal brain disorders. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Kazan, 2012. 48 p. (In Russ.).]
4. Ясюкова Л.А. Оптимизация обучения и развития детей с ММД: тест Тулуз–Пьерона. Методическое руководство. СПб.: Иматон, 2007. 104 с. [Yasyukova L.A. Optimizing learning and development

- of children with minimal brain dysfunction: Toulouse–Pieron test. Methodological guidance. Saint Petersburg: Imaton, 2007. 104 p. (In Russ.).
5. Donfrancesco R., Marano A., Calderoni D. et al. Prevalence of ADHD: an epidemiological study in the Italian regions of Tuscany and Latium. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2015;24(6):525–33. PMID: 25221947. DOI: 10.1017/S2045796014000523.
6. Gjervan B., Torgersen T., Nordahl H.M., Rasmussen K. Functional impairment and occupational outcome in adults with ADHD. *J Atten Disord* 2012;16(7): 544–52. PMID: 21725028. DOI: 10.1177/1087054711413074.
7. Langley K., Heron J., Smith G.D. et al. Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. *Am J Epidemiol* 2012;176(3):261–8. PMID: 22791738. DOI: 10.1093/aje/kwr510.
8. Zuckerman S.L., Lee Y.M., Odom M.J. et al. Baseline neurocognitive scores in athletes with attention deficit-spectrum disorders and/or learning disability. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12(2):103–9. PMID: 23790088. DOI: 10.3171/2013.5.PEDS12524.

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

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Электроэнцефалограмма недоношенных новорожденных: от нормы к патологии

Д.А. Чегодаев¹, Н.В. Павлова¹, О.А. Львова^{1, 2}, Л.В. Шалькевич^{1, 3}

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

³ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3

Контакты: Леонид Валентинович Шалькевич shalkevich_@tut.by

В статье представлены характеристики электрофизиологической активности мозга новорожденных различного гестационного возраста по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ). Авторами обобщены данные об основных ЭЭГ-феноменах недоношенных новорожденных, а также их возрастной динамике, представлена характеристика патологических изменений ЭЭГ, которые могут быть идентифицированы в этом возрасте. Вместе с тем в статье обсуждается прогностическая ценность представленности и локализации у младенцев ЭЭГ-паттернов, позволяющих осуществлять верификацию нарушений функциональных систем головного мозга на ранних этапах развития ребенка.

Ключевые слова: электроэнцефалография, паттерн, недоношенные новорожденные, гестационный возраст, прогноз

Для цитирования: Чегодаев Д.А., Павлова Н.В., Львова О.А., Шалькевич Л.В. Электроэнцефалограмма недоношенных новорожденных: от нормы к патологии. Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):26–35.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-26-35

ELECTROENCEPHALOGRAM IN PREMATURE INFANTS: FROM NORMAL TO PATHOLOGICAL ACTIVITY

D.A. Chegodaev¹, N.V. Pavlova¹, O.A. Lvova^{1, 2}, L.V. Shalkevich^{1, 3}

¹Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; 3/3 P. Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

This study was aimed to assess electrophysiological brain activity in newborns of various gestational ages using electroencephalography (EEG). We summarized the data on the main EEG characteristics of premature infants and their dynamics and described the most common pathological EEG changes that can be identified at this age. We also discussed prognostic value of various neonatal EEG patterns (including their proportion and location), which allow verification of functional brain disorders at early stages.

Key words: electroencephalography, pattern, premature infants, gestational age, prognosis

For citation: Chegodaev D.A., Pavlova N.V., Lvova O.A., Shalkevich L.V. Electroencephalogram in premature infants: from normal to pathological activity. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):26–35.

Введение

Головной мозг человека с функциональной точки зрения представляет собой открытую информационную систему, способную к восприятию, обработке, воспроизведению и передаче информационного сигнала. Субстратом для передачи такого сигнала является совокупность структурно-функциональных единиц — нейронов, обладающих способностью к возбуждению. Вне зависимости от инициирующего фактора все электрохимические потенциалы, генерируемые отдельно взятыми нейронами, имеют возможность суммации, что и определяет доступность

регистрации электрической активности такой сложно-организованной системы, как головной мозг.

Методом, который позволяет зафиксировать биоэлектрическую активность и графически визуализировать работу мозга с высоким уровнем временного разрешения, является электроэнцефалография (ЭЭГ) [35]. ЭЭГ как функциональный метод исследования центральной нервной системы (ЦНС) используется на протяжении многих десятилетий в теории и практике медицины и нейрокогнитивных наук для решения таких задач, как мониторинг критических состояний, подтверждение состояний комы, смерти мозга,

локализация поражения (при наличии очаговых поражений головного мозга), диагностика поражения проводящих сенсорных путей ЦНС, мониторинг сохранности когнитивных функций, оценка эффективности метода биологической обратной связи и антиэпилептической терапии, контроль глубины анестезии, диагностика эпилепсии, уточнение локализации эпилептического фокуса, исследование особенностей развития мозга, определение проконвульсивных свойств лекарственных препаратов, исследование физиологии и патологии сна [37].

Возможность неинвазивной регистрации биоэлектрической активности мозга позволяет применять ЭЭГ как компонент комплексной оценки новорожденных различного гестационного возраста, особенно неврологически компрометированных, а также в качестве метода, позволяющего прогнозировать динамику функционального состояния ЦНС таких детей.

Несмотря на то что теоретические представления о функциональной работе мозга у новорожденных существенно расширились, остается множество неразрешенных вопросов, включая отсутствие полного представления о наиболее важных параметрах ЭЭГ в этом возрасте, понимания природы их возникновения и выделения среди них наиболее прогностически значимых.

Физиологические особенности электроэнцефалограммы недоношенных детей

Неонатальной ЭЭГ свойственны **симметричность** и **синхронность**. Под симметричностью понимают относительную равномерность распределения и соответствие характеристик одинаковых графоэлементов в гомологичных областях обоих полушарий; синхронность же предполагает практически одновременное их возникновение (допустимая разница <1,5 с) в разноименных полушариях [40]. Особенности динамики показателя межполушарной синхронности с учетом постконцептуального возраста (ПКВ) представлены в табл. 1 [23].

Постулируется, что выраженная синхронность ЭЭГ до 30-й недели ПКВ обеспечивается усилением управляющего влияния таламуса, интенсивности синаптогенеза мозолистого тела, а ее ослабление с 30-й до 36-й недели объясняется процессами синаптогенеза и миелинизации неокортекса [46]. А повторное возрастание синхронности у новорожденных, вероятно, становится возможным в результате увеличения кортико-кортикальных межполушарных ассоциативных связей.

Фоновую активность нормальной неонатальной ЭЭГ принято подразделять на 2 категории: непрерывную и прерывистую (или непрерывный и прерывистый паттерн).

Таблица 1. Соответствие степени межполушарной синхронности постконцептуальному возрасту (адаптировано из [23])

Table 1. The correlation between the interhemispheric synchronicity and the postconceptual age (adapted from [23])

Постконцептуальный возраст, нед Postconceptual age, weeks	Степень межполушарной синхронности, % Interhemispheric synchronicity degree, %
26–28	90–100
29–30	80–100
31–32	50–90
33–34	60–80
35–36	70–85
37–39	80–100
40–42	100

Непрерывный паттерн — это главным образом дельта-волны (с амплитудой >50–100 мкВ), в меньшей степени тета-волны (амплитуда >25 мкВ), перманентно определяемые на протяжении не менее 20 с [12, 44]. Допустимые промежутки прерывания (т.е. ослабления амплитуды <25 мкВ) должны быть меньше 2 с.

Термин «**прерывистый паттерн**» включает в себя trace discontinue и полностью заменяющий его к 37–40 нед ПКВ trace alternant. Возможно, к одной из категорий нормальной фоновой активности следует причислять также и низковольтажный **недифференцируемый паттерн** при условии его регистрации в очень раннем возрасте и амплитуды не менее 10 мкВ [16, 40].

Trace discontinue наиболее часто описывается как активность в виде вспышек высокоамплитудных (50–300 мкВ, обычно >100 мкВ) волн, чередующихся с низкоамплитудной (<25 мкВ) активностью. С разной степенью представленности trace discontinue определяется до 40 нед ПКВ; время наиболее устойчивого выявления — период от 32 до 36 нед, крайне редко регистрируется после 38 нед [19, 40]. С увеличением гестационного возраста прослеживается тенденция к уменьшению амплитуды вспышек в структуре trace discontinue и увеличению их продолжительности. Периоды низкоамплитудной активности, регистрирующейся в межвспышечных интервалах, становятся короче [1]. До настоящего времени не сформировалось единого мнения относительно продолжительности межвспышечных интервалов в структуре паттерна trace discontinue в разных возрастных периодах (табл. 2) [46]. Усредненно их длительность у относительно здоровых недоношенных детей ПКВ 26–29 нед оценивается в пределах 30 с, а при сроке гестации

Таблица 2. Длительность межвспышечных интервалов недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в соответствии со значением амплитуды (адаптировано из [5, 46], с изменениями)

Table 2. Interburst interval duration in premature newborns of different gestational age according to amplitude threshold (adapted from [5, 46], modified)

Авторы Authors	Число недоношенных новорожденных Number of premature newborns	Гестационный возраст, нед Gestational age, weeks	Амплитуда, мкВ Amplitude, μ V	Продолжительность межвспышечных интервалов, с Duration of interburst intervals, seconds
Anderson et al., 1985	8	27–28	Н/д n/d	48 (15–88)*
	11	29–30	Н/д n/d	36 (16–57)*
Connell et al., 1987	3	26–27	Н/д n/d	60 (35–80)*
	4	28–29	Н/д n/d	50 (25–70)*
Benda et al., 1989	3	25–26	Н/д n/d	38**
	13	27–29	Н/д n/d	57**
	6	30–31	Н/д n/d	18**
Hahn et al., 1989	5	26–27	<15	12 (7–19)*
	11	28–29	Н/д n/d	12,5 (4–31)*
Biagioni et al., 1994	7	27–28	<30	30,7 \pm 13,7**
	10	29–30	Н/д n/d	29,5 \pm 20,6**
Selton et al., 2000	4	26	<0	46,4**
	9	27	Н/д n/d	36**
	4	28	Н/д n/d	26,6**
Hayakawa et al., 2001	3	21–22	<30	126 (67–218)*
	7	23–24	>5	87 (43–136)*
	6	25–26	<30	44,2 (19–76)*
Vecchierini et al., 2003	10	24–26	<15	<60**
Victor et al., 2005	9	26–27	<30	15 (11–29)*
	10	27–28	Н/д n/d	14 (7–22)*
	3	29–30	Н/д n/d	12 (11–23)*
Castro Conde et al., 2005	5	<27	Н/д n/d	51,8*
	Н/д n/d	27–28	Н/д n/d	30,6*
	Н/д n/d	29–30	Н/д n/d	30,3*
	Н/д n/d	31–32	Н/д n/d	18,7*
	Н/д n/d	33–34	Н/д n/d	9,8*

Примечание. Н/д – нет данных. *Средние значения и диапазоны максимальных межвспышечных интервалов. **Максимальное значение межвспышечных интервалов.

Note. N/d – no data. *The average value and ranges of maximum values of interburst interval duration. **The maximum value of the interburst interval duration.

24–26 нед – не более 60 с [47]. После 30 нед ПКВ продолжительность межвспышечных интервалов прерывистого паттерна составляет <20 с; подобная возрастная закономерность в литературе фигурирует под названием «правило 30–20» [34, 47].

Trace alternant представляет собой еще один физиологический паттерн, отражающий функциональную организацию и степень зрелости головного мозга недоношенного новорожденного или плода начиная с 34–36 нед постменструального возраста (ПМВ), к 42 нед ПМВ его выраженность становится минимальной, и он совсем пропадает при нормативном развитии после 46 нед [40, 41].

Trace alternant – это вспышки медленных волн частотой 0,5–3,0 Гц, амплитудой от 50 до 150 мкВ и продолжительностью в пределах 4–8 с (в среднем 5–6 с), прерывающиеся низкоамплитудной (25–50 мкВ) активностью тета-диапазона или смешанной тета-, дельта-активностью [26, 40].

Дельта-щетки могут считаться краеугольной характеристикой ЭЭГ плода и недоношенных новорожденных. Это транзиторные паттерны, представляющие собой комплекс, состоящий из 2 компонентов: дельта-волн (0,5–1,5 Гц) и наложенной на них быстрой активности. Другое их название «бета-дельта-комплексы» не следует считать удачным, так как частота быстрой волновой активности в их составе не всегда соответствует только бета-диапазону.

Частота медленноволновой активности дельта-щеток повышается с увеличением ПМВ, достигая значений 1–2 Гц к 32–34 нед, а амплитуда колеблется в интервале 50–300 мкВ. Пиковые значения амплитуды дельта-волн обычно наблюдаются на 30–31-й неделе ПМВ.

Представления о частоте быстрой волновой активности в структуре дельта-щеток достаточно разнородны и обобщенно укладываются в диапазон 8–30 Гц. Значение амплитуды также проявляет зависимость от ПМВ, достигая пика в 34–35 нед, и в целом соответствует интервалу 10–60 мкВ, редко достигая 100 мкВ.

До 29 нед ПМВ (по другим данным, до 32 нед) дельта-щетки преобладают в фазу активного сна; а в период с 29-й по 34-ю неделю – в фазу спокойного сна. В дальнейшем (с 34-й недели) регистрируются наиболее выраженно в фазу спокойного сна, хотя отдельные комплексы могут наблюдаться в активном сне и во время бодрствования.

Топографическое распределение дельта-щеток ограничивается главным образом периферическими областями с вовлечением в более позднем возрасте (обычно с 30–34-й недели ПМВ) височно-затылочных регионов. Регистрация этих комплексов в лобных областях – явление достаточно редкое. Принято считать, что приблизительно с 31-й недели ПМВ во время бодрствования и активного сна

преобладают височно-затылочные дельта-щетки, в то время как их периферическая локализация доминирует в период спокойного сна.

Интересно, что особенности инволюции дельта-щеток предполагают их исчезновение сначала в лобных и периферических областях, а затем – в височных и затылочных. В период с 37-й до 40-й недели они отмечаются лишь эпизодически в фазу спокойного сна и почти исключительно в затылочных отведениях [20, 40, 51].

К настоящему времени известно, что поток афферентных стимулов, формирующихся в результате спонтанной двигательной активности конечностей (генерируемой спинальными, подкорковыми структурами) плода и недоношенного новорожденного, обеспечивает появление дельта-щеток в соответствующих проекциях соматосенсорной зоны коры головного мозга. Подобная парадигма может быть распространена и на другие сенсорные системы. Например, в случае зрительной системы в качестве такого стимула рассматриваются спонтанные разряды во внутренних слоях сетчатки – так называемые ретинальные волны. Данная ритмическая активность ганглиозных клеток сетчатки является критически значимой для ее развития и характеризует ранний этап созревания зрительной системы – еще до возможности сетчатки реагировать на световой стимул. Синхронизация волновой активности ганглиозных клеток сетчатки, ее дальнейшее распространение по структурам зрительного пути до незрелой зрительной коры может быть зарегистрирована в виде бета-дельта-комплексов в затылочных областях [15, 24]. Аналогичным образом аудиальные стимулы способны провоцировать появление дельта-щеток в височных областях коры [11].

С некоторых пор выдвигается мнение о принадлежности дельта-щеток к варианту специфической ЭЭГ-активности, строго характеризующей процесс активного развития неокортекса, – транзидентам спонтанной активности (spontaneous activity transients, SATs). Этот термин предлагается для обозначения периодически возникающих вспышек сложной структуры: медленных (0,1–0,5 Гц) волн крайне высокой амплитуды – до 800 мкВ (и всегда >100 мкВ), вложенных в более быструю активность нескольких частотных диапазонов (в общем спектре 1–30 Гц) [45]. Данный паттерн регистрируется с 24-й до 42–44-й недели ПКВ. На ранних сроках развития ребенка он может быть зафиксирован преимущественно локально, в проекциях сенсорной коры; в динамике, становясь широко распространенным, приобретает более выраженный билатерально-синхронный характер [9, 45].

Моноритмическая локальная дельта-активность является основным вариантом биоэлектрической активности головного мозга глубоко недоношенных новорожденных. Данный ЭЭГ-паттерн отличается

различной локализацией и относительно стереотипной морфологией волн в виде очень низкой частоты (0,5–1,0 Гц) и высокой амплитуды (до 200–330 мкВ), обычно проявляющихся синхронно, симметрично [40, 47].

Локальные дельта-волны в височных отведениях ЭЭГ признают очень специфичной активностью недоношенных детей в возрасте 24–26 нед ПКВ. Они наиболее часто регистрируются группами (от 2 до 8 волн), унилатерально, с некоторым преобладанием в правой гемисфере.

Затылочные и центральные дельта-волны проявляются изолированно или в составе коротких вспышек, чаще билатерально. Затылочные дельта-волны – мономорфная поверхностно-положительная высокоамплитудная активность частотой 0,5–1,0 Гц и длительностью от 2 до 60 с, которая может быть определена с 23–24-й недели ПКВ [40]. При унилатеральной локализации они могут преобладать в левой гемисфере. Центральные дельта-волны имеют относительно низкую амплитуду (иногда <50 мкВ) и по этой причине с трудом поддаются регистрации.

Лобные дельта-волны встречаются изолированно и значительно реже, чем височные и затылочные. Их разделяют на 2 морфологических типа: очень медленные, «сглаженные» (более быстрые) и «заостренные», которые могут быть зафиксированы билатерально-синхронно или приобрести характер унилатеральных, асинхронных разрядов [47].

Острые фронтальные волны (encoches frontales).

Как следует из названия, это острые бифазные потенциалы с первичным положительным компонентом, регистрируемые в лобных отведениях, чаще билатерально-синхронно. Типичный паттерн может быть выявлен в период с 35–36 нед гестации и до 8 нед после рождения во время сна (точнее, переходного периода от фазы активного сна в фазу спокойного) [13, 39]. Максимальная амплитуда encoches frontales отмечается в проекции префронтальной области коры и находится в пределах 50–150 мкВ продолжительностью 0,5–0,75 с. Могут появляться изолированно или формируют вспышки. В качестве возможного патологического варианта изменения острых фронтальных волн рассматривается их асинхронность [19].

Передняя (фронтальная) медленноволновая дизритмия, несмотря на свое название, не является патологической активностью ЭЭГ, регистрируется у детей в 32–44 нед ПМВ. Морфологически она представляет собой синхронные изолированные или сгруппированные дельта-волны (1–3 Гц) протяженностью около нескольких секунд, амплитудой в пределах 50–100 мкВ, лобной локализации [5, 19, 40]. Значимой особенностью фронтальной медленноволновой дизритмии считается ее ассоциация с острыми лобными волнами [19, 40].

Височные острые волны – репрезентативная характеристика нейрофизиологической незрелости головного мозга, достигающая максимальной выраженности к 30–32 нед и, как правило, исчезающая к 34 нед ПКВ. Обычно этот паттерн регистрируется диффузно, асинхронно, в фазу REM-сна, или быстрого сна.

На данный момент выделено несколько морфологических типов острых височных волн:

- изолированные – единичные моно- или дифазные волны амплитудой 50–250 мкВ;
- повторяющиеся – вспышки 2 и более острых или «гребенчатых» ритмичных волн, разделенных интервалами до 2 с, амплитудой <100 мкВ;
- «пилообразный» паттерн – острые волны частотой 4–7 Гц и амплитудой 150–250 мкВ, сгруппированные в короткие (4–6, длительностью <2 с) ритмичные вспышки (синоним: височные тета-вспышки, или РТΘ) [9, 29, 39].

Изолированным и повторяющимся височным волнам приписывают возможность более длительной персистенции, в норме – вплоть до 40 нед ПКВ [29].

На основании относительно небольших различий амплитудной и частотной характеристик, времени появления, а также длительности вспышек отдельно выделяется **тета-активность затылочной локализации**, также имеющая подвидовое разделение. Короткие вспышки тета-диапазона (более высокой частоты и низкой амплитуды, чем РТΘ) с началом регистрации в 23 нед ПКВ и преобладанием унилатеральной локализации были выделены в специфический паттерн STOP (sharp theta rhythm on the occipital areas of premature – острый тета-ритм в затылочных областях у недоношенных) [18, 19].

Некоторые авторы отмечают необходимость обособления вышеописанного паттерна STOP от выделяемого ими «пилообразного затылочного» паттерна, который характеризуется синусоидальным видом вспышек длительностью 0,5–3,0 с, симметричностью и приближенными к РТΘ значениями амплитудной и частотной характеристик [7]. Предлагается рассматривать «пилообразный затылочный» паттерн как фрагмент, отражающий «эволюционные» изменения ритмической тета-активности недоношенных, берущей свое начало в затылочных отведениях и затем мигрирующей в височные области [46].

Патологические особенности электроэнцефалограммы и их роль в прогнозировании развития недоношенных детей

В настоящее время принято разделять неэпилептиформные патологические изменения ЭЭГ недоношенных новорожденных на аномалии «острой стадии» и «хронической стадии» [50]. Аномалии «острой стадии» – это маркеры острого периода течения патологии головного мозга, им присвоено 5 степеней тяжести (табл. 3).

Таблица 3. Классификация аномалий «острой стадии» на электроэнцефалограмме (адаптировано из [38, 50])

Table 3. Classification of acute stage electroencephalogram abnormalities (adapted from [38, 50])

Степень Grade	Характеристика Characteristic
I	Увеличение длительности межвспышечных интервалов прерывистой активности, ослабление тета-, альфа-, бета-активности (в том числе в структуре дельта-щеток) Increased interburst intervals in intermittent activity, reduced theta, alpha, and beta activity (including that in delta brushes)
II	Легкое снижение амплитуды (дельта-волны <200 мкВ до 30-й недели; <150 мкВ на 30–33-й неделе) Moderate amplitude reduction (delta waves <200 μV up to week 30; <150 μV during weeks 30–33)
III	Низкая представленность непрерывного (>20 с) паттерна (<10 % записи) Continuous pattern (>20 seconds) is poorly presented (<10 % from total)
IV	Отсутствие непрерывной активности, умеренное снижение амплитуды (только дельта-активность до 20–50 мкВ, редко – до 50–100 мкВ) Absence of continuous activity, moderate amplitude reduction (only delta activity with up to 20–50 μV, rarely up to 50–100 μV)
V	Выраженное снижение амплитуды фоновой активности (<20 мкВ) Pronounced decrease in the amplitude of background activity (<20 μV)

Предполагается, что аномалии «хронической стадии» являются результатом становления (или эволюции) аномалий «острой стадии». В их структуре выделяют 2 варианта изменений ЭЭГ. Первый, дезорганизованный паттерн, характеризуется изменениями, выходящими за пределы нормативных значений, фоновой активности ЭЭГ, или присутствием патологических острых волн, таких как положительные роландические острые волны (positive rolandic sharp waves, PRSW). Ряд авторов в структуру дезорганизованного паттерна включает и положительные острые височные волны, особенно при выявлении их большого количества после 34 нед гестационного возраста [8, 38]. Второй вариант – «незрелый» паттерн (или паттерн «незрелости»); под этим термином подразумевается наличие каких-либо особенностей ЭЭГ, которые являются физиологическими для ребенка младшего (по меньшей мере на 2 нед) ПКВ [38]. В качестве показателей зрелости ЭЭГ рассматриваются выраженность (количество) дельта-щеток и височных тета-вспышек в течение записи, степень межполушарной синхронности и, наконец, длительность межвспышечных интервалов прерывистого паттерна [17].

Разделение патологических изменений ЭЭГ на аномалии «острой стадии» и «хронической стадии» оказалось достаточно удобным для выделения прогностических маркеров патологии ЦНС. В частности, интересны выводы, полученные в результате изучения аномалий ЭЭГ «хронической стадии» у 227 доношенных детей на сроке гестации от 25 до 32 нед. Дезорганизованный и «незрелый» паттерны, наблюдавшиеся у 28 и 15 % испытуемых соответственно, показали непосредственную связь со сформированной в дальнейшем симптоматикой поражения мозга. «Незрелый» паттерн определялся преимущественно

у детей, развитие которых впоследствии сопровождалось нарушениями в когнитивной сфере. В большинстве случаев выявления характеристик ЭЭГ, определяющих паттерн «незрелости», морфологический субстрат по проведению нейросонографии (НСГ) не определялся (авторы связали данный факт с возможной корковой локализацией повреждения). Дезорганизованный паттерн тесно коррелировал с формированием двигательных нарушений (центральных парезов различной степени выраженности), морфологическим субстратом которых чаще всего служила перивентрикулярная лейкомаляция [31].

Изучение прогностической ценности данных ЭЭГ при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных проводилось во многих исследованиях. В каждом из них есть указания на тесную связь патологических вариантов ЭЭГ и степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии, а также ее исхода [25, 43, 52]. В литературе отмечают зависимость прогностической значимости ЭЭГ от момента проведения исследования. Установлено, что выявление «нормальной» или незначительно измененной ЭЭГ не позднее первых 24 ч жизни у доношенных новорожденных прогнозирует высокую вероятность (>90 %) нормального неврологического развития в дальнейшем. Выраженные изменения ЭЭГ обладают высокой прогностической ценностью в отношении летального исхода или грубой патологии ЦНС – более чем в 90 % случаев [25].

Среди паттернов, обнаруженных в 1-е сутки жизни у новорожденных детей, к незначительным относят легкую межполушарную асимметрию, изолированные височные спайки. Умеренными изменениями на ЭЭГ считают непрерывную активность с избыточным включением медленных волн, спайков

или низковольтной активности, тета- или быстрых ритмов. Выраженные паттерны (определяющие неблагоприятный прогноз) характеризуются как «вспышка—подавление», «перманентная прерывистая активность плюс тета-активность», состоящая из вспышек тета-диапазона амплитудой 10–20 мкВ длительностью до 30 с, и так называемый «инактивный» паттерн, или «изолиния» ЭЭГ, — фоновая активность амплитудой <5 мкВ [33, 36].

По-видимому, в 1-е сутки жизни новорожденного ЭЭГ как прогностическому методу альтернативы не находится, и на это имеется ряд причин. Во-первых, возможность применения в первые часы постнатальной жизни (в отличие от методов клинического обследования, шкалы Sarnat). Во-вторых, отсутствие необходимости длительной бездвиженности с применением анестезиологического пособия (как в случае нейровизуализационных методик). В-третьих, отсутствие значительных структурных изменений в ряде случаев среднетяжелого и даже тяжелого поражения головного мозга, что продемонстрировано, в частности, у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией при выполнении магнитно-резонансной томографии в 1-е сутки жизни [1, 4]. Последнее дает основания говорить об ЭЭГ как о методе наиболее ранней верификации патологии головного мозга в рутинной клинической практике.

В отечественной литературе в настоящее время при выборе оптимальных методик исследования, имеющих наибольшее диагностическое и прогностическое значение при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных доношенных детей, предпочтение отдается НСГ [3]. В то же время было показано, что ЭЭГ-мониторинг, проведенный в сроки до 14-го дня жизни, давал более четкое представление о функциональном состоянии отделов головного мозга, в том числе о вероятной топографии ишемических поражений, чем использование НСГ [2]. Подобное исследование было выполнено с использованием одноканальной амплитудно-интегрированной ЭЭГ у недоношенных новорожденных, рожденных на сроке гестации <30 нед (23,1–29,8 нед). Сравнение методов продемонстрировало предпочтительную значимость амплитудно-интегрированной ЭЭГ как метода прогнозирования отдаленного исхода психомоторного развития. На 1-й неделе жизни специфичность ее составила 73 %, на 2-й возросла до 95 % в сравнении с НСГ (87 и 83 % для 1-й и 2-й недель соответственно). Что же касается чувствительности, то было показано, что она слабо зависит от времени выполнения исследования, но все-таки выше у амплитудно-интегрированной ЭЭГ (87 % на 1-й неделе жизни против 74 % для НСГ) [22].

Имеется целый ряд исследований, посвященных оценке ЭЭГ недоношенных новорожденных с перивентрикулярной лейкомаляцией, в результате которых

в качестве специфических паттернов были выделены PRSW (positive rolandic sharp waves — позитивные роландические острые волны). Они представляют собой острые волны с инициальным компонентом положительной полярности, длительностью >400 мс и зоной преимущественной локализации в центрo-темпоральных областях. Известно, что центральная локализация наиболее характерна для недоношенных новорожденных, в то время как у доношенных она ограничена височными областями [27]. Показано, что наличие PRSW на ЭЭГ в интервале 1–15 дней постнатального возраста у недоношенных детей со сроком гестации 24–32 нед ассоциируется с поражением белого вещества и может рассматриваться как ранний маркер перивентрикулярной лейкомаляции вещества головного мозга. При этом амплитуда PRSW, превышающая 100 мкВ, и их высокая частота (>1 в минуту) являются патогномичными признаками неблагоприятного исхода перивентрикулярной лейкомаляции вещества головного мозга в виде тяжелых двигательных нарушений с дальнейшим формированием детского церебрального паралича [32]. И наоборот, ЭЭГ с очень низкой представленностью PRSW (<0,1 в минуту) даже при наличии перивентрикулярной лейкомаляции с наибольшей вероятностью служит фактором более благоприятного клинического прогноза [48]. И хотя значимость определения PRSW как метода диагностики перивентрикулярных лейкомаляций у недоношенных детей широко дискутируется, некоторые авторы придерживаются мнения о его высокой специфичности, в то же время отмечая прямо пропорциональную зависимость чувствительности этого паттерна от гестационного возраста новорожденных [6].

PRSW обнаруживаются и при другой не менее распространенной перинатальной патологии нервной системы — внутрижелудочковых кровоизлияниях, хотя и признаются малоспецифичным их признаком [49]. По-видимому, о PRSW приходится говорить как о недифференцированном ЭЭГ-маркере поражения белого вещества, вне зависимости от его генеза [28]. К еще одной особенности ЭЭГ при внутрижелудочковых кровоизлияниях у новорожденных можно отнести преобладание правосторонней локализации паттерна STOP [18].

Существуют также ЭЭГ-феномены, выявление которых позволяет с достаточно высокой уверенностью предполагать наличие некоторых церебральных аномалий или болезней обмена веществ. Это относится, например, к паттерну «вспышка—подавление», типично проявляющемуся билатерально-синхронными вспышками высокоамплитудных медленных и острых волн, чередующихся с периодами подавления электрической активности. Его регистрация только в одном полушарии может свидетельствовать в пользу дисгенезий головного мозга — гемимегалэнцефалии или агенезии мозолистого тела [30, 42].

Нельзя обойти вниманием тот факт, что элемент «вспышка—подавление» в типичном своем проявлении значительно напоминает физиологический паттерн *trace alternant* [42]. Различить их помогают уточнение электрофизиологических характеристик (особенности *trace alternant* описаны выше). Периоды вспышек — это активность в виде дельта- и тета-волн (амплитудой >50 мкВ), перемежающихся с быстрыми волнами альфа- и бета-диапазона (частотой 7,5–12,5 и 12,5–30,0 Гц соответственно); периоды между вспышками — изоэлектрическая линия или низкоамплитудная (всегда <20 мкВ, часто <10 мкВ) активность частотой 0,5–3,5 Гц. «Вспышка—подавление» — паттерн всегда патологический, обычно характеризующийся отсутствием реакции на внешние сенсорные стимулы. Наличие на ЭЭГ даже слабого изменения данного паттерна в ответ на стимул считается относительно благоприятным предиктором неврологического исхода [14, 42]. Несмотря на значительные особенности, паттерн «вспышка—подавление» является не патогномичным, а в значительной степени универсальным, отражающим низкую метаболическую активность мозга [10]. Исходя из этого, становится объяснимой его ассоциация с тяжелыми неврологическими нарушениями: гипоксически-ишемической энцефалопатией, комой различной этиологии, длительным эпилептическим статусом, в том числе в контексте ранних эпилептических энцефалопатий, а также с глубокой (в том числе барбитуровой) анестезией и гипотермией [21].

Отдельно хотелось бы отметить, что результаты ЭЭГ подвержены влиянию множества внешних факторов, и важным элементом, усиливающим прогностическую ценность метода, является проведение его в динамике. Нормативные результаты ЭЭГ, наблюдаемые в остром периоде патологии, в дальнейшем могут претерпевать значительную трансформацию. И наоборот, в случае выявления грубых патологических изменений остается вероятность их последующего нивелирования. Таким образом, результаты однократно проведенной ЭЭГ не следует считать достоверно определяющими прогноз. В большинстве случаев оптимальным считают двукратное, с интервалом в несколько дней, проведение исследования.

Заключение

Таким образом, ЭЭГ представляет собой информативный метод оценки функционального состояния головного мозга у детей и может применяться в качестве инструмента высокой точности для оценки новорожденных различного ПКВ как в случаях физиологической нормы, так и при патологических состояниях. Вместе с тем его следует рассматривать не только как способ качественной верификации грубых нарушений функции ЦНС, но и как инструмент прогноза нейрофизиологического развития недоношенных новорожденных. В качестве предиктивных маркеров может выступить как физиологическая специфичность ЭЭГ-картины в определенных возрастных периодах, так и регистрация характерных патологических феноменов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абалова В.В., Заваденко А.Н., Гребенникова О.В. и др. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста. Методические рекомендации. Вопросы практической педиатрии 2013;8(2):41–53. [Abalova V.V., Zavadenko A.N., Grebennikova O.V. et al. Amplitude-integrated electroencephalography for the assessment of the central nervous system in newborns of various gestational ages. Guidelines. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics* 2013;8(2):41–53. (In Russ.)].
2. Кривцова Л.А., Бельский В.В. Значение электроэнцефалографии в диагностике и вероятном прогнозе исходов гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных. Бюллетень сибирской медицины 2011;10(2):127–33. [Krivtsova L.A., Belskiy V.V. Significance of electroencephalography in the diagnosis and predicting outcomes in full-term newborns with hypoxic ischemic brain lesions. *Bulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2011;10(2):127–33. (In Russ.)].
3. Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Остроушко Д.В., Шалькевич О.В. Математическая модель диагностики перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017;62(3):85–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-85-91. [Shalkevich L.V., Tyrsin A.N., Ostroushko D.V., Shalkevich O.V. Mathematical model for the diagnosis of perinatal lesions of the central nervous system in neonates. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2017;62(3):85–91. (In Russ.)].
4. Agut T., Leon M., Rebollo M. et al. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. *BMC Pediatr* 2014;14:177. DOI: 10.1186/1471-2431-14-177. PMID: 25005267.
5. Andre M., Lamblin M.D., d'Allest A.M. et al. Electroencephalography in preterm and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin* 2010;40(2):59–124. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.02.002. PMID: 20510792.
6. Baud O., d'Allest A.M., Lacaze-Masmon-teil T. et al. Positive rolandic sharp waves are early electro-encephalographic markers of periventricular leukomalacia. *Pediatric Research* 1997;41:139. DOI: 10.1203/00006450-199704001-00840.
7. Biagioni E., Frisone M.F., Laroche S. et al. Occipital sawtooth: a physiological EEG pattern in very premature infants.

- Clin Neurophysiol 2000;111(12):2145–49. DOI: 10.1016/s1388-2457(00)00479-x. PMID: 11090764.
8. Castro Conde J.R., Martinez E.D., Cam-
po C.G. et al. Positive temporal sharp
waves in preterm infants with and without
brain ultrasound lesions. Clin Neurophysi-
ol 2004;115(11):2479–88. DOI: 10.1016/j.
clinph.2004.05.028. PMID: 15465435.
 9. Cherian P.J., Swarte R.M., Visser G.H.
Technical standards for recording and in-
terpretation of neonatal electroencephalo-
gram in clinical practice. Ann Indian Acad
Neurol 2009;12(1):58–70.
DOI: 10.4103/0972-2327.33224.
PMID: 20151016.
 10. Ching S., Purdon P.L., Vijayan S. et al.
A neurophysiological-metabolic model
for burst suppression. Proc Natl Acad Sci
USA 2012;109(8):3095–100.
DOI: 10.1073/pnas.1121461109.
PMID: 22323592.
 11. Chipaux M., Colonnese M.T., Mauguen A.
et al. Auditory stimuli mimicking ambient
sounds drive temporal “delta-brushes”
in premature infants. PLoS One
2013;8(11):e79028. DOI: 10.1371/journal.
pone.0079028. PMID: 24244408.
 12. Conde J.R., de Hoyos A.L., Martínez E.D.
et al. Extrauterine life duration and onto-
genic EEG parameters in preterm new-
borns with and without major ultrasound
brain lesions. Clin Neurophysiol
2005;116(12):2796–809. DOI: 10.1016/j.
clinph.2005.08.020. PMID: 16253552.
 13. Crippa A.C., Silvado C.E., de Paola L.
et al. Analysis of frontal sharp transients
in 32 neonatal polysomnography
in healthy fullterm newborns. Arq Neuro-
psiquiatr 2007;65(2A):222–7.
DOI: 10.1590/s0004-282x2007000200007.
PMID: 17607418.
 14. Douglass L.M., Wu J.Y., Rosman N.P.
et al. Burst suppression electroencephalo-
gram pattern in the newborn: predicting the
outcome. J Child Neurol 2002;17(6):403–8.
DOI: 10.1177/088307380201700601.
PMID: 12174958.
 15. Hanganu I.L., Ben-Ari Y., Khazipov R.
Retinal waves trigger spindle bursts in the
neonatal rat visual cortex. J Neurosci
2006;26(25):6728–36. DOI: 10.1523/jneu-
rosci.0752-06.2006. PMID: 16793880.
 16. Hayakawa M., Okumura A., Hayakawa F.
et al. Background electroencephalographic
(EEG) activities of very preterm infants
born at less than 27 weeks gestation:
a study on the degree of continuity.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed
2001;84(3):F163–7. DOI: 10.1136/
fn.84.3.f163. PMID: 11320041.
 17. Holmes G.L., Lombroso C.T. Prognostic
value of background patterns in the neonatal
EEG. J Clin Neurophysiol 1993;10(3):
323–52. DOI: 10.1097/00004691-
199307000-00008. PMID: 8408599.
 18. Hughes J.R., Miller J.K., Fino J.J. et al.
The sharp theta rhythm on the occipital
areas of prematures (STOP): a newly de-
scribed waveform. Clin Electroencephal-
ogr 1990;21(2):77–87.
DOI: 10.1177/155005949002100207.
PMID: 2335042.
 19. Husain A.M. Review of neonatal EEG.
Am J Electroneurodiagnostic Technol
2005;45(1):12–35. PMID: 15832672.
 20. Khazipov R., Luhmann H.J. Early pat-
terns of electrical activity in the developing
cerebral cortex of humans and rodents.
Trends Neurosci 2006;29(7):414–8.
DOI: 10.1016/j.tins.2006.05.007.
PMID: 16713634.
 21. Kheder A., Bianchi M.T., Westover M.B.
Burst suppression in sleep in a routine out-
patient EEG. Epilepsy Behav Case Rep
2014;2:71–4. DOI: 10.1016/j.
ebcr.2014.01.003. PMID: 25667874.
 22. Klebermass K., Olischar M., Waldhoer T.
et al. Amplitude-integrated EEG pattern
predicts further outcome in preterm in-
fants. Pediatr Res 2011;70(1):102–8.
DOI: 10.1203/pdr.0b013e31821ba200.
PMID: 21436758.
 23. Lombroso C.T. Neonatal polygraphy
in full-term and premature infants: a re-
view of normal and abnormal findings.
J Clin Neurophysiol 1985;2(2):105–55.
DOI: 10.1097/00004691-198504000-
00002. PMID: 3916839.
 24. Milh M., Kaminska A., Huon C. et al. Ra-
pid cortical oscillations and early motor ac-
tivity in premature human neonate. Cereb
Cortex 2007;17(7):1582–94. DOI: 10.1093/
cercor/bhl069. PMID: 16950867.
 25. Murray D.M., Boylan G.B., Ryan C.A.
et al. Early EEG findings in hypoxic-ische-
mic encephalopathy predict outcomes
at 2 years. Pediatrics 2009;124(3):e459–67.
DOI: 10.1542/peds.2008-2190.
PMID: 19706569.
 26. Myers M.M., Fifer W.P., Grose-Fifer J.
et al. A novel quantitative measure of Tra-
cé-alternant EEG activity and its associa-
tion with sleep states of preterm infants.
Dev Psychobiol 1997;31(3):167–74.
DOI: 10.1002/(sici)1098-
2302(199711)31:3<167::aid-
dev1>3.0.co;2-q. PMID: 9386918.
 27. Nosralla Mde O., Silva D.F., Botelho R.V.
Significance of background activity and
positive sharp waves in neonatal electroen-
cephalogram as prognostic of cerebral palsy.
Arq Neuropsiquiatr 2009;67(3A):609–15.
DOI: 10.1590/s0004-282x2009000400007.
PMID: 19722036.
 28. Novotny E.J., Tharp B.R., Coen R.W.
et al. Positive rolandic sharp waves in the
EEG of the premature infant. Neurology
1987;37(9):1481–6. DOI: 10.1212/
wnl.37.9.1481. PMID: 3306454.
 29. Nunes M.L., Gameleira F.T., Oliveira A.J.
et al. Developmental characteristics
of temporal sharp transients in the EEG
of normal preterm and term newborns.
Arq Neuropsiquiatr 2003;61(3A):574–9.
DOI: 10.1590/s0004-282x2003000400009.
PMID: 14513160.
 30. Ohtsuka Y., Ohno S., Oka E. Electroclini-
cal characteristics of hemimegalencephaly.
Pediatr Neurol 1999;20(5):390–3.
DOI: 10.1016/s0887-8994(98)00165-9.
PMID: 10371388.
 31. Okumura A., Hayakawa F., Kato T. et al.
Developmental outcome and types
of chronic-stage EEG abnormalities
in preterm infants. Dev Med Child Neurol
2002;44(11):729–34. DOI:
10.1111/j.1469-8749.2002.tb00278.x.
PMID: 12418612.
 32. Okumura A., Hayakawa F., Kato T. et al.
Positive rolandic sharp waves in preterm
infants with periventricular leukomalacia:
their relation to background electroen-
cephalographic abnormalities. Neuropedi-
iatrics 1999;30(6):278–82. DOI: 10.1055/
s-2007-973505. PMID: 10706020.
 33. Pezzani C., Radvanyi-Bouvet M.F.,
Relier J.P. et al. Neonatal electroencephal-
ography during the first twenty-four hours
of life in full-term newborn infants.
Neuropediatrics 1986;17(1):11–8.
DOI: 10.1055/s-2008-1052492.
PMID: 3960278.
 34. Scher M.S. Ontogeny of EEG-sleep
from neonatal through infancy periods.
Sleep Med 2008;9(6):615–36.
DOI: 10.1002/0471751723.ch63.
PMID: 18024172.
 35. Scher M.S., Painter M.J., Bergman I. et al.
EEG diagnoses of neonatal seizures: clini-
cal correlations and outcome. Pediatr
Neurol 1989;5(1):17–24.
DOI: 10.1016/0887-8994(89)90004-0.
PMID: 2712934.
 36. Selton D., Andre M. Prognosis of hypo-
xic-ischaemic encephalopathy in full-term
newborns - value of neonatal electroen-
cephalography. Neuropediatrics
1997;28(5):276–80.
DOI: 10.1055/s-2007-973714.
PMID: 9413008.
 37. Teplan M. Fundamentals of EEG mea-
surement. Measurement Science Review
2002;2:1–11.
 38. Tich S.N., d’Allest A.M., Villepin A.T.
et al. Pathological features of neonatal
EEG in preterm babies born before
30 weeks of gestational age. Neurophysiol
Clin 2007; 37(5):325–70. DOI: 10.1016/j.
neucli.2007.10.001. PMID: 18063234.
 39. Torres F., Anderson C. The normal EEG
of the human newborn. J Clin Neuro-
physiol 1985;2(2):89–103.
DOI: 10.1097/00004691-198504000-
00001. PMID: 3916842.
 40. Tsuchida T.N., Wusthoff C.J., Shellhaas R.A.
et al. American clinical neurophysiology
society standardized EEG terminology and

- categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(2):161–73. DOI: 10.1097/wnp.0b013e3182872b24. PMID: 23545767.
41. Turnbull J.P., Loparo K.A., Johnson M.W. et al. Automated detection of tracé alternant during sleep in healthy full-term neonates using discrete wavelet transform. *Clin Neurophysiol* 2001;112(10):1893–900. DOI: 10.1016/s1388-2457(01)00641-1. PMID: 11595149.
42. Urrego J.A., Greene S.A., Rojas M.J. Brain burst suppression activity. *Psychol Neurosci* 2014;7(4):531–43. DOI: 10.3922/j.psns.2014.4.12.
43. Van Lieshout H.B., Jacobs J.W., Rotteveel J.J. et al. The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. *Acta Neurol Scand* 1995;91(3):203–7. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00435.x. PMID: 7793237.
44. Vanhatalo S., Kaila K. Development of neonatal EEG activity: from phenomenology to physiology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(6):471–18. DOI: 10.1016/j.siny.2006.07.008. PMID: 17018268.
45. Vanhatalo S., Palva J.M., Andersson S. et al. Slow endogenous activity transients and developmental expression of K^+ - Cl^- cotransporter 2 in the immature human cortex. *Eur J Neurosci* 2005;22(11):2799–804. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04459.x. PMID: 16324114.
46. Vecchierini M.F., Andre M., d'Allest A.M. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin* 2007;37(5):311–23. DOI: 10.1016/j.neucli.2007.10.008. PMID: 18063233.
47. Vecchierini M.F., d'Allest A.M., Vèrpilat P. EEG patterns in 10 extreme premature neonates with normal neurological outcome: qualitative and quantitative data. *Brain Dev* 2003;25(5):330–7. DOI: 10.1016/s0387-7604(03)00007-x. PMID: 12850512.
48. Vermeulen R.J., Sie L.T., Jonkman E.J. et al. Predictive value of EEG in neonates with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(9):586–90. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2003.tb00962.x. PMID: 12948325.
49. Watanabe K., Hakamada S., Kuroyanagi M. et al. Electroencephalographic study of intraventricular hemorrhage in the preterm newborn. *Neuropediatrics* 1983;14(4):225–30. DOI: 10.1055/s-2008-1059583. PMID: 6657009.
50. Watanabe K., Hayakawa F., Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev* 1999;21(6):361–72. DOI: 10.1016/s0387-7604(99)00034-0. PMID: 10487468.
51. Whitehead K., Pressler R., Fabrizi L. Characteristics and clinical significance of delta brushes in the EEG of premature infants. *Clin Neurophysiol Pract* 2017;(2):12–8. DOI: 10.1016/j.cnp.2016.11.002.
52. Zeinstra E., Fock J.M., Begeer J.H. et al. The prognostic value of serial EEG recordings following acute neonatal asphyxia in full-term infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5(4):155–60. DOI: 10.1053/ejpn.2001.0496. PMID: 11587379.

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

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Львова/O.A. Lvova: <https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>
 Л.В. Шалькевич/L.V. Shalkevich: <https://orcid.org/0000-0002-8099-8143>

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 16-18-10 371 Российского научного фонда. Исследование проводится в рамках программы, поддержанной постановлением № 211 Правительства Российской Федерации, соглашение № 02.A03.21.0006.
Financing. The study was funded by the grant No. 16-18-10 371 from the Russian Science Foundation. The study conducts within a program, supported by the resolution of the Russian Government No. 211, agreement No. 02.A03.21.0006.

Статья поступила: 13.10.2017. **Принята к публикации:** 01.11.2018.
Article received: 13.10.2017. **Accepted for publication:** 01.11.2018.

Поражение нервной системы у детей с сахарным диабетом I типа (обзор литературы)

Е.В. Мухина, А.С. Котов

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

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

Авторы представляют обзор актуальной литературы, посвященной наиболее часто встречающемуся осложнению сахарного диабета I типа у детей – диабетической нейропатии (ДН). ДН является следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе ввиду метаболических, сосудистых и иммунных изменений при сахарном диабете и проявляется у большинства детей и подростков дистальной полинейропатией и автономной нейропатией. В статье обсуждаются механизмы патогенеза развития ДН, отмечается, что клиническая картина ДН многообразна и зависит от степени выраженности, характера поражения и типа нервных волокон. Рассматриваются вопросы диагностики, критерии постановки диагноза и лечения ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, диабетическая полинейропатия, дети

Для цитирования: Мухина Е.В., Котов А.С. Поражение нервной системы у детей с сахарным диабетом I типа (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):36–9.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-36-39

LESIONS OF THE NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

E.V. Mukhina, A.S. Kotov

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

This article provides an overview of the current literature on the most common complication of type 1 diabetes in children – diabetic neuropathy (DN). Diabetic neuropathy is a consequence of the widespread defeat of neurons and their processes in the central and peripheral nervous system due to metabolic, vascular and immune changes in diabetes and manifested in most children and adolescents with distal polyneuropathy and autonomic neuropathy. The mechanisms of the pathogenesis of the development of DN are discussed in the article, and it is noted that the clinical picture of DN is diverse and depends on the severity, nature of the lesion and the type of nerve fibers. The article deals with diagnostics, the criteria for diagnosis and treatment of DN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, diabetic polyneuropathy, children

For citation: Mukhina E.V., Kotov A.S. Lesions of the nervous system in children with type 1 diabetes mellitus (literature review). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):36–9.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из острых медико-социальных проблем современного мира и самой распространенной эндокринной патологией с быстрым ростом заболеваемости, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных. СД I типа наблюдается преимущественно у детей и подростков и характеризуется абсолютным дефицитом инсулина вследствие генетически детерминированного аутоиммунного поражения клеток поджелудочной железы [1].

Распространенность СД I типа у детей в Российской Федерации составляет 86,73 случая на 100 тыс. населения, у подростков – 203,29; заболеваемость СД I типа у детей – 11,78 случая на 100 тыс. населения, у подростков – 8,03 [5].

Диабетическая нейропатия (ДН) – состояние, являющееся следствием распространенного поражения нейронов и их отростков в центральной и периферической нервной системе ввиду метаболических, сосудистых и иммунных изменений при СД [9].

ДН является наиболее часто встречаемым осложнением СД I типа, у большинства детей и подростков проявляется в виде дистальной полинейропатии и автономной нейропатии [14, 18].

Эпидемиология

По оценкам различных авторов, заболеваемость ДН колеблется в широких пределах – от 9 до 72 % у пациентов с СД I типа, что нередко зависит от многих факторов, таких как возраст дебюта СД,

длительность заболевания, референсные значения гликемии, используемые методы диагностики и т.д. [8, 15]. В детской популяции ДН встречается примерно у 50 % всех детей с длительностью заболевания 3 года и более, и до 25 % детей с недавно диагностированным СД уже имеют патологические изменения нервной проводимости по данным электронейромиографии [7, 23, 24]. Тем не менее распространенность ДН у детей и подростков с СД I типа часто недооценивается в полной мере в связи с субклиническим течением ДН и невозможностью проведения полного скринингового обследования всех пациентов с СД на предмет наличия нейропатии [4].

Патогенез

Патогенез развития ДН сводится к целому каскаду патогенетических механизмов, в основе которых лежат 2 основные теории: сосудистая и метаболическая, при этом явный приоритет в патогенезе ДН отдается нарушениям микроциркуляции, которые имеют место у 80–100 % пациентов с СД и ведут к гипоксическому и ишемическому повреждению нервных волокон [7, 9].

Несмотря на патогенетическую значимость нарушений микроциркуляции, нельзя недооценивать метаболические нарушения как звено патогенеза формирования ДН, в ходе которых избыток внутриклеточной и внеклеточной глюкозы запускает целый каскад патологических метаболических механизмов, приводящих к развитию тканевых и органных повреждений, определяемых в настоящее время как механизмы глюкозотоксичности [6].

На современном этапе изучения механизмов формирования ДН у пациентов с СД I типа внимание исследователей приковано к иммунным механизмам, в ходе которых образующиеся аутоантитела к инсулину участвуют в перекрестном взаимодействии с фактором роста нервов, что, в свою очередь, снижает его количество [2, 3]. У пациентов с СД I типа обнаруживаются органоспецифические комплементфиксирующие аутоантитела к антигенам мозгового слоя надпочечников и ганглиям симпатической нервной системы, а также антитела к фосфолипидам с отрицательным зарядом, которые входят в состав нервных клеток, и антитела к ганглиозидам, наличие которых коррелирует со степенью выраженности ортостатической гипотонии [6].

Клиническая картина

У детей с ДН клиническая картина многообразна и зависит от степени выраженности и характера поражения волокон различного калибра. Вегетативные расстройства, боли, парестезии, нарушение болевой и температурной чувствительности возникают при поражении волокон малого диаметра, в свою очередь, поражение миелинизированных волокон крупного

диаметра приводит к нарушению тактильной, дискриминационной и мышечно-суставной чувствительности, появлению чувства онемения, что может привести к сенсорной атаксии [11, 12, 16].

В патологический процесс у детей с СД I типа сначала вовлекаются волокна малого диаметра, что ведет к более ранней утрате болевой и температурной чувствительности, в отличие от взрослых, у которых в первую очередь нарушаются мышечно-суставное чувство и вибрационная чувствительность. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что высокомиелинизированные волокна глубокой чувствительности наиболее уязвимы при гипергликемии [14]. В большинстве случаев двигательные нарушения у детей с ДН выражены в меньшей степени и проявляются в виде гипо- и арефлексии, также может наблюдаться синдром крампи икроножных мышц, особенно в ночное время [17, 21].

Автономная (вегетативная) нейропатия чаще всего длительное время протекает субклинически и характеризуется нарушениями функций различных органов и систем (которые в большей степени затрагивают сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и мочеполовую системы) с появлением таких клинических признаков, как гипотония, тахикардия, гастропарез, атония мочевого пузыря [4].

Диагностика

Диагностика ДН заключается в проведении полного клинико-неврологического осмотра, включающего структурированный сбор жалоб и анамнестических данных, осмотр, определение неврологического статуса с исследованием тактильной (монофиламент 10 г), температурной (термический наконечник Thiotherm), вибрационной (градуированный камертон с частотой вибрации 128 Гц), болевой чувствительности, оценку состояния парасимпатической и симпатической вегетативной нервной системы (с помощью пробы с изометрической нагрузкой и тестов «глубокое дыхание», R-R/30-15, Вальсальвы, Шелонга), а также применение электрофизиологических методов, а именно электронейромиографии, которая выявит снижение скорости проведения импульсов по нервному волокну [3, 9].

В клинической практике выполнение электронейромиографии у детей не всегда представляется возможным ввиду болезненности процедуры, но даже при наличии клинических проявлений дистальной полинейропатии при проведении электронейромиографии не всегда удается обнаружить патологические изменения, что обусловлено, по всей видимости, поражением нервов малого калибра, диагностика дисфункции которых не всегда доступна для данного метода исследования [22].

Первый предиктор ДН – нарушение микроциркуляции, которое на ранних этапах не про-

является клинически. Одним из методов ранней диагностики нарушения микроциркуляции служит лазерная доплеровская флоуметрия. Метод заключается в использовании лазера малой мощности, который хорошо проникает в верхние слои тканей [20]. Лазерная доплеровская флоуметрия имеет неоспоримое преимущество перед другими методами, так как может оценивать состояние функционирования механизмов управления кровотоком и является неинвазивным и безболезненным методом [10].

Лечение

Терапия ДН у детей с СД I типа должна включать методы, влияющие на патогенез развития заболевания, а также симптоматическое лечение и профилактику прогрессирования ДН [1, 19]. Нарушение обмена глюкозы служит важным фактором развития ДН, в связи с этим основным методом лечения и профилактики заболевания является строгий метаболический контроль с избеганием

как гипергликемических, так и гипогликемических состояний [2, 21, 25].

В качестве патогенетической терапии для лечения ДН у детей применяют препараты с антиоксидантным, нейротрофическим, энергетическим, цитопротективным, антигипоксическим и вазоактивным действием [14].

Заключение

Поражение нервной системы – основная причина снижения качества и продолжительности жизни больных СД, в связи с чем только всесторонний комплексный подход к лечению ДН может способствовать уменьшению выраженности проявлений ДН и, в свою очередь, снижению риска инвалидизации и повышению продолжительности жизни пациентов [13]. В настоящее время подробно изучен патогенез формирования ДН, но, несмотря на это, до сих пор не разработан единый протокол ведения пациентов с ДН на фоне СД I типа, в связи с чем данная тема остается актуальной для изучения [2].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Башнина Е.Б., Берсенева О.С., Воробина Н.В. и др. Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 416 с. [Bashnina E.B., Berseneva O.S., Vorokhobina N.V. et al. Endocrine disorders in children and adolescents: a guideline for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 416 p. (In Russ.)].
2. Белова А.Н., Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е. Диабетическая периферическая нейропатия: Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2016;24(4):139–51. DOI: 10.23888/PAVLOVJ20164139-151. [Belova A.N., Kudykin M.N., Sheyko G.E. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian Medical Biological Journal 2016;24(4):139–51. (In Russ.)].
3. Гурьева И.В., Левин О.С. Диабетическая полинейропатия. Consilium medicum 2014;16(4):12–9. [Guryeva I.V., Levin O.S. Diabetic polyneuropathy. Consilium medicum 2014;16(4):12–9. (In Russ.)].
4. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 272 с. [Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. Diabetes mellitus in children and adolescents: a guideline. 2nd edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 272 p. (In Russ.)].
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет 2017;20(1):13–41. DOI: 10.14341/DM8664. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis of the data from the Federal Diabetes Register. Sakharniy diabet = Diabetes Mellitus 2017;20(1):13–41. (In Russ.)].
6. Котов А.С. Диабетическая полиневропатия: обзор литературы. Эффективная фармакотерапия 2011;50:44–8. [Kotov A.S. Diabetic polyneuropathy: a literature review. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2011;50:44–8. (In Russ.)].
7. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Диабетическая полиневропатия и синдром диабетической стопы. Эффективная фармакотерапия 2013;48:32–9. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V. Diabetic polyneuropathy and diabetic foot syndrome. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2013;48:32–9. (In Russ.)].
8. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2012;5:58–60. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V. Current concepts in treatment of diabetic polyneuropathy. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya = Effective Pharmacotherapy. Endocrinology 2012;5:58–60. (In Russ.)].
9. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 439 с. [Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabetic neuropathy. 2nd edn. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011. 439 p. (In Russ.)].
10. Крупаткина А.И., Сидорова В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 256 с. [Krupatkina A.I., Sidorova V.V. Measurement of microcirculation using laser Doppler flowmetry. Moscow: Meditsina, 2005. 256 p. (In Russ.)].
11. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. 486 с. [Levin O.S. Polyneuropathies. Clinical guideline. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016. 486 p. (In Russ.)].
12. Левин О.С., Ильясова Ф.Н. Диабетическая полиневропатия: классификация, феноменология, диагностика, принципы лечения. Consilium medicum. Неврология и Ревматология (приложение)

- ние) 2016;1:37–43. [Levin O.S., Plyasova F.N. Diabetic polyneuropathy: classification, phenomenology, diagnosis, and principles of treatment. *Consilium medicum. Neurology and Rheumatology (annex)* 2016;1:37–43. (In Russ.)].
13. Маркин С.П. Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012;5:77–80. [Markin S.P. Nervous system lesions in patients with diabetes mellitus. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2012;5:77–80. (In Russ.)].
 14. Политова Е.А., Логачев М.Ф., Заваденко Н.Н. Диабетическая периферическая полинейропатия (обзор литературы). *Детская больница* 2012;3:54–9. [Politova E.A., Logachev M.F., Zavadenko N.N. Diabetic peripheral neuropathy (literature review). *Detskaya bolnitsa = Children's hospital* 2012;3:54–9. (In Russ.)].
 15. Садикова Г.К., Абдувалиева М.А. Особенности неврологических осложнений у детей с сахарным диабетом 1-го типа. *Молодой ученый* 2017;16(150):13–5. [Sadikova G.K., Abduvalieva M.A. Characteristics of neurological complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Molodoy ucheniy = Young Scientist* 2017;16(150):13–5. (In Russ.)].
 16. Турбина Л.Г., Гордеев С.А., Зусьман А.А. Диабетическая полинейропатия: эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2010;11:56–62. [Turbina L.G. Gordeev S.A., Zusman A.A. Diabetic polyneuropathy: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2010;11:56–62. (In Russ.)].
 17. Турбина Л.Г., Штанг О.М., Зусьман А.А. Клиника, диагностика и лечение диабетической полинейропатии. *Доктор.Ру* 2009;4(48):17–9. [Turbina L.G., Shtang O.M., Zusman A.A. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of diabetic polyneuropathy. *Doktor.Ru = Doctor.Ru* 2009;4(48):17–9. (In Russ.)].
 18. Христофору Т.А., Логачев М.Ф. Современные представления о диабетической периферической полинейропатии у детей и подростков: кликопатогенетические и диагностические аспекты, возможности лечения. *Детская больница* 2011;1:49–53. [Khristoforu T.A., Logachev M.F. Current concepts of diabetic peripheral polyneuropathy in children and adolescents: clinical, pathological, and diagnostic aspects, and treatment options. *Detskaya bolnitsa = Children's hospital* 2011;1:49–53. (In Russ.)].
 19. Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A., Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001;44(11):1973–88. PMID: 11719828. DOI: 10.1007/s001250100001.
 20. Fuchs D., Dupon P.P., Schaap L.A. et al. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction non-invasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: a systematic review with meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16(1):11. PMID: 28103890. DOI: 10.1186/s12933-016-0487-1.
 21. Kibirige D., Mwebaze R. Vitamin B₁₂ deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord* 2013;12(1):17. PMID: 23651730. DOI: 10.1186/2251-6581-12-17.
 22. Louraki M., Karayianni C., Kanaka-Gantenbein C. et al. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2012;38(4):281–9. DOI: 10.1016/j.diabet.2012.02.006.
 23. Nelson D., Mah J.K., Adams C. et al. Comparison of conventional and non-invasive techniques for the early identification of diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006;7(6):305–10. PMID: 17212597. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2006.00208.x.
 24. Nordwall M., Hyllienmark L., Ludvigsson J. Early diabetic complications in a population of young patients with type 1 diabetes mellitus despite intensive treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(1):45–54. PMID: 16509528.
 25. Türkyılmaz H., Güzel O., Edizer S. et al. Evaluation of polyneuropathy and associated risk factors in children with type 1 diabetes mellitus. *Turk J Med Sci* 2017;47(3):942–6. PMID: 28618748. DOI: 10.3906/sag-1601-183.

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

Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии: субклиническая эпилептиформная активность и аутистический эпилептиформный регресс

Г.В. Кузьмич^{1,2}, А.Н. Синельникова³, К.Ю. Мухин¹

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

²ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ; Россия, 119334 Москва, 5-й Донской проезд, 21А;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Григорий Викторович Кузьмич kuzmichgv@mail.ru

Ранний детский аутизм, или расстройства аутистического спектра, – крайне разнородная группа состояний, объединенных едиными признаками дизонтогенеза. Наиболее значимым коморбидным заболеванием при аутизме является эпилепсия, с которой связано большое количество дискуссионных до настоящего времени вопросов.

Авторы представляют обзор данных литературы по следующим наиболее дискуссионным и спорным вопросам коморбидности аутизма и эпилепсии: влияние проводимой психофармакотерапии на риск развития эпилепсии; клиническое значение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме при отсутствии эпилепсии; критерии и встречаемость синдрома аутистического эпилептиформного регресса. Выявлено, что по большинству анализируемых вопросов о сочетании аутизма и эпилепсии до настоящего времени недостаточно достоверных и доказательных данных. Подчеркивается значимость дальнейших исследований. Дан подробный анализ истории возникновения, критериев, встречаемости, клинических примеров и дискуссионности синдрома аутистического эпилептиформного регресса.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, эпилепсия, психофармакотерапия, субклиническая эпилептиформная активность, аутистический эпилептиформный регресс

Для цитирования: Кузьмич Г.В., Синельникова А.Н., Мухин К.Ю. Дискуссионные вопросы коморбидности аутизма и эпилепсии: субклиническая эпилептиформная активность и аутистический эпилептиформный регресс. Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):40–8.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-40-48

CONTROVERSIAL ISSUES IN COMORBIDITY BETWEEN EPILEPSY AND AUTISM: SUBCLINICAL EPILEPTIFORM ACTIVITY AND AUTISTIC EPILEPTIFORM REGRESSION

G.V. Kuzmich^{1,2}, A.N. Sinelnikova³, K.Yu. Mukhin¹

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

²Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow City Department of Health; 21A 5th Donskoy proezd, Moscow 119334, Russia;

³Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Early childhood autism, or autism spectrum disorders, is an extremely heterogeneous group of conditions that share similar symptoms of dysontogenesis. The most significant comorbidity in patients with autism is epilepsy, which is still associated with a variety of controversies. The present article covers the most controversial aspects of comorbidity between autism and epilepsy, including the impact of psychopharmacotherapy on the risk of epilepsy, clinical significance of epileptiform activity on the electroencephalogram in patients without epilepsy, and criteria for and prevalence of autistic epileptiform regression syndrome. We found that there is still a lack of reliable evidence for the majority of issues related to the combination of autism and epilepsy. We emphasize the need for further studies. We also provide a detailed description of the history, criteria, prevalence, and clinical examples of autistic epileptiform regression syndrome.

Key words: autism, autism spectrum disorders, epilepsy, psychopharmacotherapy, subclinical epileptiform activity, autistic epileptiform regression

For citation: Kuzmich G.V., Sinelnikova A.N., Mukhin K.Yu. Controversial issues in comorbidity between epilepsy and autism: subclinical epileptiform activity and autistic epileptiform regression. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):40–8.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) – это большая и разнородная группа нарушений психического развития, характеризующаяся следующими основными критериями: устойчивым дефицитом социальной коммуникации и социального взаимодействия, а также ограниченными, повторяемыми элементами поведения, интересов или действий, которые присутствуют с раннего детства [28]. За все время исследования аутизма частота данного психического расстройства растет. В 2010 г. в США, по данным критериев DSM-IV, этот показатель составил 1,47 % (1 случай на 68 детей) [14] и в 2011–2012 гг. увеличился до 1,8 % [66]. С учетом критериев DSM-V распространенность РАС вместе с социальным коммуникативным нарушением может превышать 2 % [48].

В предыдущем обзоре были рассмотрены вопросы причинно-следственных связей между аутизмом и эпилепсией, подробный анализ которых оказался возможен только при взгляде на проблему с точки зрения онтогенеза. С учетом развития аутистических нарушений в строго определенном возрастном интервале взаимоотношения РАС с эпилепсией, возникшей до аутизма, вместе с ним или существенно позже, могут принципиально отличаться.

Наиболее достоверные данные о распространении эпилепсии при РАС можно получить из популяционных исследований, результаты которых являются более последовательными: от 7 до 15 % [43, 50, 66, 72]. Однако подобные исследования часто опираются на диагностику РАС на основе шкал и опросников, проводимую социальными работниками и психологами, и предоставляют мало информации о клинико-инструментальной характеристике эпилепсии. Так, в популяционном исследовании R.E. Фруге и соавт. [33] у 17 % пациентов с установленным диагнозом эпилепсии не было выполнено ни одной электроэнцефалографии (ЭЭГ), поэтому все исследования с применением ЭЭГ у пациентов с РАС были проведены в клинических группах.

При проведении ЭЭГ у пациентов с РАС отмечено, что частота выявления эпилептиформной активности (ЭА) достоверно превышает частоту эпилепсии. Такую ЭА, проявляющуюся при отсутствии эпилепсии, принято называть субклинической, в отличие от интериктальных разрядов у пациентов с эпилепсией [26]. По данным различных исследований, у людей с аутизмом выявляемость субклинической ЭА (СЭА) составляет от 2,5 до 60 % [22, 34]. Разнородность полученных результатов связана с большим количеством факторов, таких как этиология аутизма, возраст пациентов, методология проведения обследования и получаемая терапия.

Несмотря на более чем 50-летний период проведения ЭЭГ-исследований у пациентов с РАС [61, 74],

до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы клинического значения СЭА и связанного с ней синдрома аутистического эпилептиформного регресса (АЭР), а также целесообразности назначения антиэпилептической терапии пациентам с РАС при СЭА.

Влияние психофармакотерапии на риск развития эпилепсии

Имеется небольшое количество исследований о влиянии психотропных лекарственных средств на развитие эпилепсии при РАС, которые выполнялись в различных клинических группах и, как следствие, оказались достаточно противоречивыми.

В исследовании Н. Нара у группы пациентов с идиопатическим аутизмом и средним возрастом дебюта приступов 14 лет отмечена достоверная связь между историей психофармакотерапии (галоперидол, флувоксамин, кломипрамин, рисперидон, метилфенидат и др.) и возникновением эпилепсии, но без каких-либо сведений по конкретным препаратам, дозам и длительности приема [36]. В работе P.F. Bolton и соавт. у пациентов с идиопатическим аутизмом указывается на наличие подобной связи, но недостаточно достоверной ($p = 0,06$) [17]. Анализ небольшой клинической группы ($n = 41$) пациентов старше 20 лет со смешанным по этиологии аутизмом показал отсутствие связи между приемом психотропных лекарственных средств и развитием эпилепсии: эпилепсия возникла у 19 из 27 пациентов без истории приема психотропных препаратов и у 5 из 14 пациентов, когда-либо принимавших психотропные лекарственные средства. В выводах авторы подчеркивают, что психотропные препараты не были причиной появления эпилепсии у наблюдаемых пациентов [58]. В единственном исследовании влияния конкретного лекарственного средства (нейролептика, наиболее часто применяемого при аутизме, – рисперидона) на риск развития эпилепсии у детей с РАС было показано отсутствие достоверной связи между историей приема препарата и развитием эпилепсии [40].

Возможно, что психотропная терапия способна оказывать влияние на риск развития эпилепсии при нескольких условиях, включающих этиологию аутизма, тяжесть когнитивных нарушений и конкретизацию лекарственного средства и длительности его приема, или при их сочетании. В любом случае это важное направление будущих научных исследований, которые должны проводиться с учетом перечисленных выше факторов и возраста пациентов.

Субклиническая эпилептиформная активность

Большое внимание к СЭА у пациентов с аутизмом было привлечено с учетом известного факта коморбидности ЭА и нарушений развития, поведения, а также отдельных нейропсихологических проблем

(синдрома дефицита внимания и гиперактивности, дислексии, когнитивных нарушений, снижения школьной успеваемости) при отсутствии эпилепсии [11, 31, 54, 59].

Известно, что у детей с аутизмом выявление СЭА увеличивается при проведении повторных ЭЭГ-исследований [65] и длительных исследований с включением сна [31, 51]. При проведении магнитоэнцефалографии (МЭГ) выявляемость СЭА возрастает до 82 % [51]. Особенно впечатляет разница в выявлении ЭА при проведении рутинной ЭЭГ и МЭГ: 2,6 % против 86 % [56]. На основании указанных данных многие исследователи делают вывод о том, что вероятно большая доля ложноотрицательных результатов, т. е. отсутствие ЭА при проведенном обследовании не означает ее отсутствие у пациента [18, 32]. Авторы, исследовавшие частоту выявления СЭА при МЭГ, подчеркивают и низкую клиническую значимость полученных результатов, так как нет данных по регистрации СЭА при МЭГ у здоровых людей [56]. Данные по локализации СЭА, которые были собраны без учета этиологии РАС и возраста пациентов, также разнятся. В большинстве исследований указывается на преобладание СЭА в одной из областей (лобная, височная или центрально-височная), но во всех случаях без достижения достоверного уровня [6, 22, 38, 52]. При проведении МЭГ у большинства пациентов регистрировались мультирегиональные разряды, при этом у 85 % пациентов отмечались фокусы в центрально-височных областях, а у 75 % – вне данных областей [51].

Отдельные авторы указывают, что в части случаев СЭА при аутизме по морфологии соответствует доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД) – ЭЭГ-паттерну, характерному для врожденной незрелости мозга, идиопатических фокальных эпилепсий и ассоциированных с ними эпилептических энцефалопатий, таких как синдром Ландау–Клеффнера (СЛК) и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом во время медленного сна (ЭЭСМ) [9, 29]. В работах R. F. Tuchman и I. Rapin, а также R. Nass и соавт. отмечается, что у детей с РАС большая часть регистрируемой ЭА была аналогична таковой при СЛК [57, 70]. В следующих 2 исследованиях даются крайне противоречивые результаты по встречаемости ДЭПД при аутизме – от 16 до 71 % среди всех детей с ЭА [1, 6]. Единственным отличием проведенных исследований было включение больных эпилепсией в клинические группы. В группе пациентов без эпилепсии ДЭПД были верифицированы у 16 % детей с ЭА [6], а в группе пациентов с эпилепсией – у 71 % [1].

Влияние ЭА на симптоматику аутизма также дискуссионно. В отдельных исследованиях указывается, что тяжесть аутистической симптоматики была достоверно выше у пациентов с фокальными

эпилептиформными разрядами, нежели при наличии диффузных разрядов [30]. Однако в данной работе отсутствовали сведения об индексе ЭА и наличии эпилепсии, что снижает достоверность результатов. В исследовании A. Muñoz-Yunta и соавт. в небольшой группе пациентов с синдромом Аспергера при проведении МЭГ ЭА регистрировалась исключительно в правом полушарии [56]. В крупных и достоверных исследованиях при подробном анализе симптоматики РАС на основании существующих шкал (ADI-R, ADOS, CARS) отрицается наличие достоверного влияния СЭА на выраженность симптомов аутизма [37, 42]. При проведении у 15 пациентов с РАС и СЭА комплексного исследования функции головного мозга, включающего ЭЭГ, МЭГ и однофотонную эмиссионную томографию (ОФЭКТ), выявленные при ЭЭГ изменения оказались полностью сопоставимы с таковыми при МЭГ и ОФЭКТ, при этом авторы не обнаружили связи между выраженностью изменений при ОФЭКТ и тяжестью симптомов аутизма. Авторы предполагают, что регистрируемая СЭА не являлась причиной РАС, несмотря на то что ЭА часто регистрируется в областях мозга, которые функционально вовлечены в РАС [19]. В отдельных исследованиях указывается, что у большей части (46 %) пациентов с аутизмом и ЭА индекс СЭА во сне достаточно низкий – менее 1 разряда за 2 мин [15]. Результаты данного исследования могут объяснить отсутствие достоверного влияния ЭА на клиническую картину аутизма.

Несмотря на противоречивые данные, в последних обзорах литературы и на международных конференциях, посвященных проблеме РАС, подчеркивается значение СЭА и отдельных специфических неэпилептиформных паттернов для поиска патогенеза эпилепсии при аутизме и его клинических вариантах [18, 41, 62]. По данным современных исследований, при варианте аутизма, связанном с дупликацией 15q11.2–13.1, при ЭЭГ выявляется высокоспецифический паттерн в виде низкоамплитудной диффузной бета-активности в состоянии бодрствования и сна [13].

Аутистический эпилептиформный регресс

В 1989 г. комиссией по классификации и терминологии Международной антиэпилептической лиги было выделено 2 эпилептических синдрома, при которых эпилептические приступы могли отсутствовать: СЛК и эпилепсия с непрерывными пик-волнами во время медленного сна (или ЭЭСМ) [23]. В обоих случаях отмечается регресс психических навыков, основной причиной которого являются не столько приступы, сколько продолженная ЭА на ЭЭГ [24, 44].

Первым крупным исследованием взаимосвязи между ЭА и РАС была работа R. F. Tuchman и I. Rapin. В большой клинической группе из 519 детей с РАС и без эпилепсии регресс речи был выявлен у 155

пациентов (1-я группа), из них у 14 % при проведении ЭЭГ-мониторинга с включением сна была выявлена ЭА. В группе из 364 детей без регресса речи ЭА выявлена только у 6 % пациентов, что было достоверно меньше, чем в 1-й группе. Важно отметить, что у значительной части пациентов не было проведено ЭЭГ: у 27 % детей в группе с регрессом речи и у 39 % детей в группе без регресса речи (всего у 184 пациентов), а также имел место широкий диапазон возраста пациентов: от 19 мес до 28 лет [70].

Одно из первых упоминаний термина «эпилептиформный» применительно не к описанию результатов ЭЭГ, а к психическим функциям встречается в статье R. F. Tuchman, опубликованной в 1997 г. [68]. На примере СЛК автор подчеркивает значение СЭА и разделяет понятия приобретенной эпилептической афазии и приобретенной эпилептиформной афазии. В другой работе R. F. Tuchman на основании выявленной связи между ЭА и регрессом психических функций у пациентов с РАС [70], а также на основании влияния СЭА не только на речь, но и на весь спектр психических функций, как при ЭЭСМ, высказывает предположение о возможности аналогичного механизма при АЭР. Автор предложил разделение СЛК на 3 синдрома, объединенных в 1 общую группу «приобретенные эпилептиформные афазии»: СЛК, АЭР и дезинтегративный эпилептиформный регресс.

Критерии АЭР [68]:

- 1) регресс речи в возрасте до 3 лет в сочетании с аутистическим поведением при нормальном предшествующем развитии или без него;
- 2) выявление ЭА при ЭЭГ (по всей видимости, вне зависимости от возраста, так как 50 % детей к моменту проведения ЭЭГ были старше 5 лет, 20 % детей – старше 10 лет) [70].

В заключении статьи автор признает, что остается открытым вопрос, является ли выявленная СЭА причиной регресса речи [68], и отмечает, что необходимо проведение исследований с регистрацией ЭЭГ до регресса речи, во время регресса и после него [70]. В последующей работе при попытке анализа детей с РАС по критериям, предложенным R. F. Tuchman, из 37 детей с РАС и регрессом психических навыков АЭР был верифицирован в 51 % случаев [57], что могло указывать либо на большую распространенность данного синдрома, либо на слишком широкие критерии.

Через несколько лет T. Deonna и E. Roulet-Perez предложили термин «когнитивные эпилепсии» для выделения в группе эпилептических энцефалопатий состояний, когда ЭА при отсутствии эпилепсии является единственной причиной нарушения психических функций. Автор подчеркивал принципиальное отличие данных состояний от тех эпилептических энцефалопатий, при которых очень важным, влияющим на развитие фактором являются частые

и фармакорезистентные приступы, как при синдроме Драве или Леннокса–Гасто [25], а также высказывал вероятность того, что аутистическая симптоматика может быть преобладающим нарушением психических функций при «когнитивной эпилепсии» [26]. Существует гипотеза, согласно которой СЛК и АЭР входят в континуум наряду с такими синдромами, как ЭЭСМ, синдром псевдо-Леннокса, приобретенный эпилептический оперкулярный синдром, приобретенный эпилептический лобный синдром и т. д., под общим названием «нарушения, связанные с роландической эпилепсией» (rolandic epilepsy-related disorders) [35] или «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы» [7].

Сохранение интереса медицинского сообщества к АЭР в рамках описанных концепций связано с возможностью как полного нивелирования аутистической симптоматики в тех случаях, когда эпилепсия является причиной аутизма [39], так и улучшения психических функций на фоне антиэпилептической терапии при когнитивной эпилептиформной дезинтеграции (КЭД) [7] аналогично с лечением при СЛК или ЭЭСМ. Действительно, эти состояния и АЭР на первый взгляд очень схожи, в каждом случае имеют место регресс психических функций и выявление ЭА при ЭЭГ. Но существует немало различий между АЭР и остальными состояниями из группы КЭД. Из них наиболее подробно описаны возраст, клиническая структура регресса (преимущественное вовлечение одной из психических функций) и локализация ЭА [27, 45]. Более значимыми и принципиальными отличиями являются зависимость прогноза от возраста регресса, индекс ЭА и перспективы лечения антиэпилептическими препаратами (АЭП). Важным отличием АЭР от СЛК и ЭЭСМ, которое может указывать на различный патогенез, является прогноз, связанный с возрастом дебюта. Возникновение АЭР на более поздних сроках связано с ухудшением прогноза по восстановлению психических функций [73], в то время как при СЛК и ЭЭСМ наоборот: чем позже дебют заболевания, тем лучше прогноз [21].

Облигатным признаком для СЛК и ЭЭСМ является паттерн продолженной пик-волновой ЭА в медленном сне (ПЭМС) [17], в то время как у детей с РАС вне зависимости от наличия или отсутствия регресса психических функций паттерн ПЭМС не выявляется или регистрируется в единичных случаях [15, 22, 47, 55]. В крупной клинической группе детей с РАС (средний возраст 5 лет 3 мес) при проведении суточного ЭЭГ-мониторинга СЭА была выявлена у 540 пациентов, при этом ни у одного пациента не было выявлено паттерна ПЭМС. Также не было выявлено разницы по частоте встречаемости АЭР в группах с СЭА и без ЭА (60,9 и 59,9 % соответственно) [22]. В исследовании G. Baird и соавт. из 39 детей с АЭР (в возрасте

от 1,5 до 4 лет) при выполнении ЭЭГ-мониторинга максимально близко к возрасту регресса (интервал между первыми признаками регресса и проведением ЭЭГ составлял от 1 до 3,5 мес) также ни в одном случае не было зарегистрировано паттерна ПЭМС [15]. Исследование крупной выборки пациентов с РАС выявило паттерн ПЭМС у 9 (2,6 %) детей, из них только у 3 пациентов был отмечен АЭР, и во всех случаях паттерн ПЭМС на ЭЭГ регистрировался существенно позже регресса [58]. При сравнении детей с изолированным речевым регрессом (1-я группа) и регрессом речи в сочетании с аутистическими проявлениями (2-я группа) были зарегистрированы существенные различия по данным ЭЭГ. В 1-й группе частота эпилепсии и СЭА была достоверно выше, чем во 2-й группе. Также дети 1-й группы отличались более поздним возрастом регресса. В группе с сочетанием регресса речи и аутизма не было ни одного пациента с паттерном ПЭМС, но дальнейшее катamnестическое наблюдение в 2 случаях выявило возникновение всех критериев СЛК (регресс речи наступил значительно позже развития аутизма – в 5,5 и 10 лет) [53]. Только в 1 исследовании указывается на высокую встречаемость паттерна ПЭМС у детей с АЭР – 23 %, однако при подробном анализе выясняется, что подавляющее большинство пациентов (6 из 7) с данным паттерном составили девочки с синдромом Ретта [49].

Интересное ретроспективное исследование было проведено в группе пациентов ($n = 10$) с идиопатической эпилепсией, паттерном ПЭМС, выявляемым при ЭЭГ, и речевым/поведенческим регрессом (СЛК был исключен), с длительным наблюдением за динамикой психических функций и данными ЭЭГ. Интервал между первым приступом и первым ЭЭГ-мониторингом с включением сна составлял от 3 мес до 3,5 года (в среднем 10 мес), но у 7 из 10 пациентов интервал не превышал 6 мес. В 6 случаях паттерн ПЭМС был выявлен при первом ЭЭГ-мониторинге, что позволяло предположить его существование до первого обследования, но только у одного из этих пациентов регресс психических функций отмечен до появления первого приступа, что может указывать на влияние исключительно ЭА. Из 4 пациентов с появлением паттерна ПЭМС после его отсутствия по данным предыдущих ЭЭГ в 3 случаях регресс психических функций был верифицирован до появления паттерна ПЭМС (т.е. по данным следующих после регресса ЭЭГ паттерна ПЭМС не отмечено). Таким образом, из 10 пациентов только в 2 случаях можно предполагать преимущественное влияние на регресс психических функций межприступной ЭА, а не эпилептических приступов. Дополнительный анализ структуры регресса выявил, что преобладание нарушений поведения над когнитивными и речевыми нарушениями отмечено в 3 случаях. Среди них не было

тех 2 пациентов, у которых можно было бы предположить преобладающее влияние на регресс именно ЭА. После блокирования паттерна ПЭМС у 9 пациентов из 10 когнитивные нарушения были выражены больше, чем нарушения поведения, и преобладали явления лобного дизэкутивного синдрома. Диагноз РАС не соответствовал ни одному из пациентов, хотя в нескольких случаях присутствовали отдельные аутистические проявления [64].

Последнее, что кардинально отличает АЭР от эпилептических энцефалопатий с паттерном ПЭМС, – это ответ на терапию АЭП. Несколько исследований подтверждают снижение выраженности СЭА по данным ЭЭГ у пациентов с аутизмом [6, 22, 31]. При назначении вальпроатов 177 пациентам с аутизмом и СЭА положительная динамика по данным ЭЭГ отмечена в 63 % случаев (блокирование СЭА – в 46 % случаев, снижение ее индекса – в 17 %) [22], однако в этой работе не было никаких сведений об изначальном индексе ЭА, тяжести аутистической симптоматики и когнитивных нарушений, динамике клинических симптомов аутизма. На основании полученных данных авторы сделали предположение о возможности назначения АЭП с профилактической целью [22], однако данное предположение ставит много вопросов, которые до настоящего времени остаются без ответа. В каком возрасте и при каком уровне когнитивного развития целесообразно начинать подобную профилактику? Особенно с учетом того, что назначение АЭП у детей с аутизмом часто приводит к нежелательным побочным эффектам на всю симптоматику РАС (коммуникация, внимание, настроение, поведение) [33]. Например, у ребенка в возрасте 5 лет с коэффициентом интеллекта на уровне 70–85 при наличии СЭА с низким индексом назначение вальпроатов на длительный период может привести к ухудшению основных аутистических проявлений и, как следствие, к снижению когнитивных функций. В свою очередь, у детей с ранее установленным РАС риск развития эпилепсии достоверно повышается при наличии умственной отсталости [69], особенно у детей старше 10 лет [17, 36, 46].

Сведения о клинической эффективности назначения АЭП при СЭА у детей с аутизмом противоречивы. В единичных случаях описывается положительная клиническая динамика [2, 31, 75]. В исследовании К.В. Воронковой и соавт. достоверного уменьшения аутистической симптоматики не выявлено [1]. В исследовании Е.В. Малининой и соавт. у 30 % пациентов с СЭА по типу ДЭПД была выявлена положительная динамика данных ЭЭГ и клинических симптомов, однако еще у 30 % пациентов отмечено уменьшение клинических симптомов при сохранении выраженности СЭА по данным ЭЭГ [6]. В работе R.E. Frye и соавт. оценивалась эффективность АЭП у 18 пациентов

с СЭА и нарушениями развития. Важными критериями для назначения АЭП были мультирегиональные эпилептиформные разряды, выявляемые при ЭЭГ, а также отсутствие или недостаточная эффективность проводимых коррекционных занятий. Авторы не уточняют индекс ЭА и ни в одном случае не упоминают о паттерне ПЭМС. В результате у 81 % детей достигнуто существенное улучшение психических функций. Улучшение выявлено по произвольной шкале от 1 до 3 баллов (1 – без эффекта, 2 – незначительное улучшение, 3 – значительное улучшение) на основании коллегиального решения врача, психолога, воспитателя и родителя. Подобный учет клинического эффекта не обладает достаточной доказательностью, но исследование указывает на возможность существования узкой клинической группы детей с нарушением развития и СЭА, в которой применение АЭП эффективно. Однако и в данной группе улучшение чаще отмечалось у детей с нарушениями речи, когнитивных функций и синдромом дефицита внимания и гиперактивности (7 из 9 пациентов), нежели у детей с симптомами РАС (6 из 11 пациентов) [31]. Действительно, у детей с СЭА при нарушениях поведения и когнитивных функций, не связанных с РАС, часто отмечается улучшение при назначении АЭП [3].

Данные плацебоконтролируемых исследований [60] и результаты крупного опроса [33] не подтверждают клиническую эффективность АЭП при СЭА у детей с аутизмом, но указывают на возможное ухудшение аутистической симптоматики в результате побочных действий АЭП. По мнению R.E. Frye, данные результаты свидетельствуют о том, что терапевтическое окно для назначения АЭП при СЭА у детей с аутизмом значительно уже, чем у детей с эпилепсией или при других вариантах КЭД, и этот вопрос требует дальнейшего пристального изучения [32].

За последние 20 лет интерес к вопросу остается повышенным. Было проведено более 20 исследований, посвященных различным аспектам СЭА у детей с аутизмом, но вопрос влияния ЭА на аутистическую симптоматику и АЭР остается открытым [18]. Имеются сомнения в отношении симптоматического аутизма, но при идиопатических РАС ни эпилепсия, ни СЭА не являются причиной регресса, что признает и сам автор концепции АЭР [27, 67]. Анализ имеющихся в литературе клинических примеров АЭР или схожих состояний доказывает это мнение. В 6 клинических случаях из 7 ЭА была зарегистрирована существенно позже, чем АЭР [2, 4–6, 20, 31, 51], а паттерн ПЭМС (как облигатный признак КЭД) отмечен только в описании 2 случаев [2, 51]. В единственном клиническом случае с регистрацией ЭА до появления регресса отмечено, что аутистические симптомы выявлены в возрасте 18 мес, ЭА по данным ЭЭГ – в возрасте 24 мес, а регресс – в возрасте 4,5 года. В структуре регресса

преобладали речевые нарушения, что в совокупности с данными ЭЭГ и МЭГ позволило сделать вывод об атипичном начале СЛК [51]. В отдельных примерах у пациентов помимо ЭА присутствовали и эпилептические приступы, в том числе частые, что вносит еще большую путаницу в понятие АЭР [5, 6, 20].

Детального изучения и сравнения заслуживают 2 исследования с проведением МЭГ у пациентов с аутизмом: в одной работе были исследованы 50 детей с РАС при наличии АЭР [51], в другой – 36 пациентов с РАС без регресса психических функций [56]. Обе группы пациентов были схожи по возрасту (от 3 до 14 лет – в 1-м случае и от 2 до 16 лет – во 2-м) и этиологии (не были исключены эпилепсия и симптоматические причины для аутизма). В обеих работах исследования были проведены во сне с применением фармакологической седации. В 1-м исследовании ЭА была выявлена у 82 % детей, на основании этого авторы сделали вывод о возможной роли ЭА в развитии АЭР [51]. Следующее исследование в группе детей без регресса психических функций показало аналогичные результаты (ЭА выявлена у 86 % детей), что ставит под сомнение взаимосвязь между ЭА и АЭР [56]. В обоих исследованиях отмечено, что у большинства пациентов было выявлено более 1 фокуса ЭА и преобладала локализация в перисильвиарных областях, но зависимость локализации от возраста не анализировалась. При дополнительном анализе работы A. Muñoz-Yunta и соавт. выявляется, что наличие ЭА, а также ее индекс не были связаны с тяжестью аутизма, более того, даже прослеживается обратная тенденция (т.е. чем больше индекс ЭА, тем меньше тяжесть аутистической симптоматики). Среднее значение выраженности аутистической симптоматики по шкале CARS (Childhood Autism Rating Scale) при отсутствии ЭА – 36,8 балла, при наличии – 35,2. При индексе ЭА менее 1 диполя в минуту среднее значение по шкале CARS – 37,2 балла, при частоте более 1 диполя в минуту – 34,3 [56].

Все вышеперечисленное является причиной мнения отдельных специалистов о том, что проведение длительных ЭЭГ-мониторингов с включением сна как скринингового метода всем детям с аутизмом клинически нецелесообразно [63]. До настоящего времени не было ни одного проспективного исследования группы пациентов с выявлением СЭА непосредственно перед АЭР или во время него [16, 45]. Тем не менее единичные случаи положительного эффекта от проводимой антиэпилептической терапии и возможность развития СЛК у детей с аутистической симптоматикой [10, 51] не позволяют полностью исключить связь между ЭА и регрессом речи с аутистическими нарушениями.

Синдром АЭР, несмотря на более чем 20-летнюю историю своего существования, до настоящего

времени вызывает много дискуссий и сомнений. Интерес к нему, несомненно, подогревается примером профессионального признания СЛК после длительного периода недоверия и споров, что ярко подтвердилось на юбилейной, 50-й конференции в ноябре 2007 г., посвященной первому описанию синдрома [71]. В настоящее время известно уже несколько генов, ассоциированных с СЛК. Возможно, что редкость синдрома АЭР будет объяснена совокупностью генетических нарушений, примеры которых уже есть у детей с атипичным течением эпилептических энцефалопатий в сочетании с аутистическими нарушениями [12]. Развитие генетики и молекулярной биологии позволит ответить на вопрос сочетания КЭД с аутистическими проявлениями.

Выводы

Большинство вопросов коморбидности аутизма и эпилепсии до настоящего времени остаются нерешенными, что обуславливает необходимость дальнейших научных исследований.

Недостаточно изучена проблема влияния получающей психофармакотерапии на риск развития эпилепсии у пациентов с РАС. Нет каких-либо достоверных сведений касательно всех препаратов, за исключением

единственного исследования о влиянии рisperидона на риск развития эпилепсии.

В результате исследования истории возникновения и доказательной базы такого синдрома, как АЭР, выявлено много «белых пятен» и субъективных умозаключений. Обнаружены существенные различия между АЭР у пациентов с СЭА и такими синдромами, как ЭЭСМ и приобретенная эпилептическая афазия (СЛК), что не позволяет рассматривать АЭР в рамках единого синдрома КЭД по причине отсутствия доказательной базы. До настоящего времени это объединение опирается на единичные клинические случаи, ни один из которых не доказывает появление продолженной ЭА во время медленного сна до выявления АЭР.

Также до настоящего времени не доказана роль ЭА в развитии аутистических нарушений. Назначение антиэпилептической терапии при СЭА у пациентов с аутистическими нарушениями в большинстве случаев или неэффективно, или менее эффективно, чем назначение нейролептиков, или приводит только к нежелательным эффектам. Вопрос назначения антиэпилептической терапии у пациентов с аутизмом остается дискуссионным и требует дальнейшего, более детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воронкова К.В., Пылаева О.А., Холин А.А. и др. Эпилепсия и аутизм. Данные собственного исследования. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2013;S1:19–23. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/epilepsiya-i-autizm-dannye-sobstvennogo-issledovaniya>. [Voronkova K.V., Pylaeva O.A., Kholin A.A. et al. Epilepsy and autism. Own results. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2013;S1:19–23. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epilepsiya-i-autizm-dannye-sobstvennogo-issledovaniya>. (In Russ.)].
2. Глухова Л.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс. *Вестник эпилептологии* 2012;1:3–11. [Glukhova L.Yu. Autistic epileptiform regression. *Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology* 2012;1:3–11. (In Russ.)].
3. Глухова Л.Ю. Клиническое значение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. *Русский журнал детской неврологии* 2016;4(11):8–19. [Glukhova L.Yu. Clinical significance of epileptiform activity on electroencephalogram. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2016;4(11):8–19. (In Russ.)].
4. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс и его лечение. В кн.: *Расстройства спектра аутизма: медикаментозная и психолого-педагогическая помощь*. Под ред. А.П. Чуприкова, А.М. Хворовой. Львов: МС, 2014. С. 106–112. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Autistic epileptiform regression and its treatment. In: *Autism spectrum disorders: medical and psychological assistance*. Ed. by A.P. Chuprikov, A.M. Khvorova. Lviv: MS, 2014. Pp. 106–112. (In Russ.)].
5. Кирилова Л.Г., Ткачук Л.И., Мирошников А.А. и др. Диагностика когнитивной эпилептиформной дезинтеграции с расстройствами аутистического спектра у детей раннего возраста. *Перинатология и педиатрия* 2016;2(66):106–11. [Kirilova L.G., Tkachuk L.I., Miroshnikov A.A. et al. Diagnosis of cognitive epileptiform disintegration with autism spectrum disorders in young children. *Perinatologiya i pediatriya = Perinatology and Pediatrics* 2016;2(66):106–11. (In Russ.)].
6. Малинина Е.В., Забозлаева И.В., Саблина Т.Н., Сединкин А.А. Аутизм, эпилепсия и эпилептиформная активность. *Психиатрия* 2013;4(60):11–15. [Malinina E.V., Zaboziava I.V., Sablina T.N., Sedinkin A.A. Autism, epilepsy, and epileptiform activity. *Psikhiatriya = Psychiatry* 2013;4(60):11–15. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: *Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей*. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 390–424. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration and similar syndromes. In: *Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children*. Moscow: ArtService Ltd, 2011. Pp. 390–424. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. В кн.: *Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики*. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глухой. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 277–288. [Mukhin K.Yu. Benign epileptiform discharges of childhood and their specificity. In: *Epilepsy: atlas of electroclinical diagnostics*. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 277–288. (In Russ.)].

9. Ноговицын В.Ю. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 121 с. [Nogovitsyn V.Yu. Clinical and electroencephalographic polymorphism of benign epileptiform discharges of childhood. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2006. 121 p. (In Russ.)].
10. Akshoomoff N., Farid N., Courchesne E., Haas R. Abnormalities on the neurological examination and EEG in young children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2007;37(5):887–93. PMID: 17048091. DOI: 10.1007/s10803-006-0216-9.
11. Aldenkamp A.P., Overweg-Plandsoen W.C., Arends J. An open, nonrandomized clinical comparative study evaluating the effect of epilepsy on learning. *J Child Neurol* 1999;14(12):795–800. PMID: 10614566. DOI: 10.1177/088307389901401205.
12. Allen N.M., Conroy J., Deonna T. et al. Atypical benign partial epilepsy of childhood with acquired neurocognitive, lexical semantic, and autistic spectrum disorder. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;6:42–8. PMID: 27504264. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.04.003.
13. Arkilo D., Devinsky O., Mudigoudar B. et al. Electroencephalographic patterns during sleep in children with chromosome 15q11.2–13.1 duplications (Dup15q). *Epilepsy Behav* 2016;57(Pt A):133–6. PMID: 26949155. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.02.010.
14. Baio J. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Surveill Summ* 2014;63(1):21. PMID: 24670961.
15. Baird G., Robinson R.O., Boyd S., Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(7):604–8. PMID: 16780632. DOI: 10.1017/S0012162206001265.
16. Besag F.M. Epilepsy in patients with autism links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018;14:1–10. DOI: 10.2147/NDT.S120509.
17. Bolton P.F., Carcani-Rathwell I., Hutton J. et al. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2011;198(4):289–94. PMID: 21972278. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.076877.
18. Boutros N.N., Lajiness-O'Neill R., Zillgitt A et al. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatric Electrophysiol* 2015;1:3. DOI: 10.1186/s40810-014-0001-5.
19. Braeutigam S. Magnetoencephalography: fundamentals and established and emerging clinical applications in radiology. *ISRN Radiology* 2013;2013:529463. DOI: 10.5402/2013/529463.
20. Canitano R., Zappella M. Autistic epileptiform regression. *Funct Neurol* 2006;21(2):97–101. PMID: 16796825.
21. Caplan R., Gillberg C., Dunn D.W., Spence S.J. Psychiatric disorders in children. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd edn. Eds.: Engel J., Pedley T.A. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Pp. 2185–2186.
22. Chez M.G., Chang M., Krasne V. et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006;8:267–71.
23. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1985): proposal for revised classification of the epilepsies and the epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;26:268–78.
24. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau–Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991;8:288–98.
25. Deonna T., Roulet-Perez E. Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children. *Clinics in developmental medicine* No. 168. Mac Keith Press Cambridge Univ Press, 2005. P. 12.
26. Deonna T., Roulet-Perez E. Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(2):79–82.
27. Deonna T., Roulet-Perez E. Epilepsy and autistic disorders. In: *The neuropsychiatry of epilepsy*. Eds.: Trimble M., Schmitz B. 2nd edn. Cambridge University Press, 2011. Pp. 24–38.
28. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edn. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
29. Doose H. *EEG in Childhood Epilepsy*. London: John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 72–80.
30. Elsayed R.M., Sayyah H.E. Subclinical epileptiform dysfunction in children with idiopathic autism. *J Am Sci* 2012;8(8):398–401.
31. Frye R.E., Butler I., Strickland D. et al. Electroencephalogram discharges in atypical cognitive development. *J Child Neurol* 2010;25:556–66.
32. Frye R.E. Prevalence, significance and clinical characteristics of seizures, epilepsy and subclinical electrical activity in autism. *N A J Med Sci* 2015;8(3):113–22.
33. Frye R.E., Sreenivasula S., Adams J.B. Traditional and non-traditional treatments for autism spectrum disorder with seizures: an on-line survey. *BMC Pediatrics* 2011;11:37. PMID: 21592359. DOI: 10.1186/1471-2431-11-37.
34. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M.R. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 2005;7(4):652–6. PMID: 16246635.
35. Gobbi G., Boni A., Filippini M. Rolandic epilepsy and related syndromes: a spectrum? *Epilepsia* 2002;43(8):32.
36. Hara H. Autism and epilepsy: a retrospective follow-up study. *Brain Dev* 2007;29(8):486–90. PMID: 17321709. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.12.012.
37. Hartley-McAndrew M., Weinstock A. Autism spectrum disorder: correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neurol Int* 2010;2(1):e10.
38. Hashimoto T., Sasaki M., Sugai K. et al. Paroxysmal discharges on EEG in young autistic patients are frequent in frontal regions. *J Med Invest* 2001;48(3–4):175–80.
39. Helt M., Kelley E., Kinsbourne M. et al. Can children with autism recover? If so, how? *Neuropsych Rev* 2008;18(4):339–66. PMID: 19009353. DOI: 10.1007/s11065-008-9075-9.
40. Holzhausen S.P., Guerreiro M.M., Baccin C.E., Montenegro M.A. Use of risperidone in children with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):412–6. PMID: 17382594. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.02.005.
41. Hrdlicka M. EEG Abnormalities in autism: what is the significance? *Autism* 2012;2:e111.
42. Hrdlicka M., Komarek V., Propper L. et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004;13(4):209–13. PMID: 15365890. DOI: 10.1007/s00787-004-0353-7.
43. Interactive Autism Network (IAN). 2014. Retrieved August 2014. Available at: http://iancommunity.org/cs/ian_research_questions/child_with_asd_seizures.
44. Jayakar P.B., Seshia S.S. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a review. *J Clin Neurophysiol* 1991;8(3):299–311. PMID: 1918335.
45. Jeste S.S., Tuchman R. Autism spectrum disorder and epilepsy: two sides of the same coin? *J Clin Neurol* 2015;30(14):1963–71. PMID: 26374786. DOI: 10.1177/0883073815601501.
46. Kanemura H., Sano F., Tando T. et al. Can EEG characteristics predict development of epilepsy in autistic children? *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(3):232–7. PMID: 23122323. DOI: 10.1016/j.ejpn.2012.10.002.
47. Kim H.L., Donnelly J.H., Nournay A.E. et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006;47(2):394–8. PMID: 16499766. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x.

48. Kim Y.S., Fombonne E., Koh Y.J. et al. A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53(5):500–8. PMID: 24745950. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.12.021.
49. Lee H., Kang H.C., Kim S.W. et al. Characteristics of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders. *Korean J Pediatr* 2011;54(1):22–8. PMID: 21359057. DOI: 10.3345/kjp.2011.54.1.22.
50. Levy S.E., Giarelli E., Lee L.C. et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31(4):267–75.
51. Lewine J.D., Andrews R., Chez M. et al. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders. *Pediatrics* 1999;104(3 Pt 1):405–18. PMID: 10469763.
52. Matsuo M., Maeda T., Sasaki K. et al. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy. *Brain Dev* 2010;32(9):759–63. PMID: 20542395.
53. McVicar K.A., Ballaban-Gil K., Rapin I. et al. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology* 2005;65(1):129–31. PMID: 16009899. DOI: 10.1212/01.wnl.0000167193.53817.0f.
54. Millichap J.J., Stack C.V., Millichap J.G. Frequency of epileptiform discharges in the sleep-deprived electroencephalogram in children evaluated for attention-deficit disorders. *J Child Neurol* 2011;26(1):6–11. PMID: 20716706. DOI: 10.1177/0883073810371228.
55. Mulligan C.K., Trauner D.A. Incidence and behavioral correlates of epileptiform abnormalities in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2014;44(2):452–8. PMID: 23872941. DOI: 10.1007/s10803-013-1888-6.
56. Muñoz-Yunta A., Ortiz T., Palau-Baduell M. et al. Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):626–34. PMID: 18164240. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.11.007.
57. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(7):453–8.
58. Parmeggiani A., Barcia G., Posar A. Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2010;32(9):783–9.
59. Politi K., Kivity S., Goldberg-Stern H. et al. Selective mutism and abnormal electroencephalography (EEG) tracings. *J Child Neurol* 2011;26(11):1377–82. PMID: 21596703. DOI: 10.1177/0883073811406731.
60. Ronen G.M., Richards J.E., Cunningham C. et al. Can sodium valproate improve learning in children with epileptiform bursts but without clinical seizures? *Dev Med Child Neurol* 2000;42(11):751–5. PMID: 11104347.
61. Rutter M., Lockyer L. A five to fifteen follow-up study of infantile psychosis. I. Description of sample. *Br J Psychiatry* 1967;113(504):1169–82. PMID: 6075451.
62. Sassower K.C. Sleep EEG, epilepsy and polysomnogram in autism and autism variants: highlights of 2016 “Autism: challenges and solutions” International Conference in Moscow. *J Autism Epilepsy* 2016;1(1):1002.
63. Scheffer I.E., Parry-Fielder B., Mullen S.A., Saunders K. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology* 2006;67(8):1527. PMID: 17060605. DOI: 10.1212/01.wnl.0000248099.14144.c3.
64. Seegmüller C., Deonna T., Dubois C.M. et al. Long-term outcome after cognitive and behavioral regression in nonlesional epilepsy with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2012;53(6):1067–76. PMID: 22524856. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03465.x.
65. Small J.G. EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biol Psychiatry* 1975;10(4):385–97. PMID: 169919.
66. Thomas S., Hovinga M.E., Rai D., Lee B.K. Brief report: prevalence of co-occurring epilepsy and autism spectrum disorder: The U.S. National Survey of Children’s Health 2011–2012. *J Autism Dev Disord* 2017;47(1):224–9. PMID: 27752862. DOI: 10.1007/s10803-016-2938-7.
67. Tuchman R.F. CSWS-related autistic regression versus autistic regression without CSWS. *Epilepsia* 2009;50(suppl 7):18–20. PMID: 19682044. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02212.x.
68. Tuchman R.F. The epileptic aphasias. *Semin Pediatr Neurol* 1997;4(2):93–102.
69. Tuchman R.F. What is the relationship between autism spectrum disorders and epilepsy? *Semin Pediatr Neurol* 2017;24(4):292–300.
70. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99(4):560–6.
71. Van Bogaert P., Paquier P.F. Landau–Kleffner syndrome: 50 years after. *Epilepsia* 2009;50(7):1–2.
72. Viscidi E.W., Triche E.W., Pescosolido M.F. et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* 2013;8(7):e67797. PMID: 23861807. DOI: 10.1371/journal.pone.0067797.
73. Volkmar F.R., Cohen D. Disintegrative disorder of “lateonset” autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:717–24.
74. White P.T., DeMyer W., DeMyer M. EEG abnormalities in early childhood schizophrenia: a double-blind study of psychiatrically disturbed and normal children during promazine sedation. *Am J Psychiatry* 1964;120:950–8. PMID: 14138845. DOI: 10.1176/ajp.120.10.950.
75. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev* 2010;32(10):791–8. PMID: 20826075. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.08.010.

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

Синдром Гиллеспи, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *ITPR1*

И.В. Шаркова, И.А. Акимова, О.В. Хлебникова, Е.Л. Дадали

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Инна Валентиновна Шаркова sharkova-inna@rambler.ru

Синдром Гиллеспи – один из редких моногенных синдромов, характерным признаком которого является сочетание врожденной мышечной гипотонии, задержки психомоторного и речевого развития, атаксии и гипоплазии радужки. К его возникновению приводят гомозиготные, компаунд-гетерозиготные и гетерозиготные мутации в гене *ITPR1*.

Под нашим наблюдением находился ребенок в возрасте 1 года 8 мес по поводу жалоб родителей на грубую задержку психомоторного и речевого развития и нарушение функций зрительного анализатора. Неврологический и офтальмологический осмотры больного проводили по стандартной методике. Поиск мутаций выполняли с использованием высокопроизводительного экзомного секвенирования на платформе NextSeq 500 (Illumina, США) со средним покрытием не менее 70–100x.

Представлены клинико-генетические характеристики больного с синдромом Гиллеспи, обусловленным впервые выявленной при секвенировании экзома нового поколения гетерозиготной миссенс-мутацией с.1865T>C в 18-м экзоне гена *ITPR1*. В дальнейшем эти данные могут быть использованы для прогнозирования особенностей клинических проявлений и тяжести течения при обнаружении сходной нуклеотидной замены у других больных с синдромом Гиллеспи.

Ключевые слова: синдром Гиллеспи, секвенирование экзома нового поколения, ген *ITPR1*, инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор кальциевых каналов, моногенные синдромы, тяжелая задержка психомоторного и речевого развития, гипоплазия радужки, аниридия, умственная отсталость, мозжечковая атаксия

Для цитирования: Шаркова И.В., Акимова И.А., Хлебникова О.В., Дадали Е.Л. Синдром Гиллеспи, обусловленный ранее не описанной мутацией в гене *ITPR1*. Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):49–53.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-49-53

GILLESPIE SYNDROME, CAUSED BY PREVIOUSLY UNDESCRIBED MUTATION IN THE GENE *ITPR1*

I.V. Sharkova, I.A. Akimova, O.V. Khlebnikova, E.L. Dadali

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

Gillespie syndrome is one of the rare monogenic syndromes characterized by a combination of congenital muscular hypotonia, delayed psychomotor and speech development, ataxia and hypoplasia of the iris. The cause of disease – homozygous, compound heterozygous and heterozygous mutations in the gene *ITPR1*.

We described a case history of a child of 1 year and 8 months whose parents were complaining of severe delay in psychomotor and speech development, and a violation of the functions of the visual analyzer. Neurological and ophthalmologic examinations were performed according to a standard procedure. Search for mutations was carried out using high-performance exome sequencing on NextSeq 500 (Illumina, USA) with an average coverage of at least 70–100x.

Clinical and genetic characteristics of the patient with Gillespie syndrome due to the newly identified heterozygous missense mutation are presented. Mutation 1865T>S in the 18 exon of the *ITPR1* gene was found during the new generation sequencing of the exome. In the future, these data can be used to predict the characteristics of clinical manifestations and the severity of Gillespie syndrome, when a similar nucleotide substitution will be found in other patients.

Key words: Gillespie syndrome, sequencing of new generation exome, *ITPR1* gene, monogenic syndromes, severe retardation of motor and speech development, intellectual deficiency, iris hypoplasia, aniridia, mental retardation, cerebellar ataxia

For citation: Sharkova I.V., Akimova I.A., Khlebnikova O.V., Dadali E.L. Gillespie syndrome, caused by previously undescribed mutation in the gene *ITPR1*. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):49–53.

Синдром Гиллеспи (ОМIM:206 700) (СГ) – один из редких моногенных синдромов, характеризующийся сочетанием врожденной мышечной гипотонии, задержки психомоторного и речевого развития,

атаксии и гипоплазии радужки [3, 10]. В самостоятельную нозологическую форму он был выделен F.D. Gillespie, в 1965 г. представившим описание брата и сестры 19 и 22 лет с аниридией, нарушением

НАУЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

координации и умственной отсталостью. Автор предположил аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания [4].

К настоящему времени показано, что СГ может наследоваться как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно [3]. К его возникновению приводят гомозиготные, компаунд-гетерозиготные и гетерозиготные мутации в гене *ITPR1* [3], локализованном на хромосоме 3p26 и содержащем 62 экзона [16]. Белковый продукт данного гена – инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор кальциевых каналов, расположенных в мембранах эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, – участвует в обеспечении внутриклеточного кальциевого сигналинга [1, 2, 17]. Описано 3 основных аллельных варианта, обусловленных мутациями в гене *ITPR1*: непрогрессирующая врожденная спиноцереbellарная атаксия 29-го типа (СЦА29), спиноцереbellарная атаксия 15-го типа (СЦА15), манифестирующая в детском или взрослом возрасте, и СГ [3–5, 7–9, 10, 11, 13]. К настоящему времени, по данным Human Gene Mutation Database, идентифицировано более 50 мутаций в этом гене [6], однако только 10 из них обнаружены у больных с клиническими проявлениями СГ. С учетом того, что СГ – достаточно редкая наследственная патология, а также наличия нескольких аллельных вариантов, обусловленных мутациями в гене *ITPR1*, описание каждого случая, связанного с вновь выявленными мутациями, может быть полезным как для расшифровки патогенетических механизмов, так и для прогнозирования особенностей клинической картины у отдельного пациента.

Представляем клинико-генетические характеристики первого больного из России с СГ, обусловленным ранее не описанной гетерозиготной миссенс-мутацией в гене *ITPR1*.

Неврологический осмотр пациента проводился по стандартной методике. При офтальмологическом осмотре выполняли визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию и ретиноскопию по стандартной методике.

Секвенирование экзона после выделения ДНК из крови пробанда по стандартной методике проводили на платформе NextSeq 500 (Illumina, США) с применением методики таргетного обогащения ДНК TruSight One v. 1.1 со средним покрытием не менее 70–100x и обработкой полученных данных в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр». Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics и подтверждали прямым автоматическим секвенированием по Сэнгеру с использованием ДНК больного и его родителей.

Клинический случай

Пациент К., 1 год 8 мес. Родители обратились с жалобами на грубую задержку психомоторного и речевого развития ребенка, нарушение функций зрительного анализатора. Из анамнеза: ребенок единственный, рожден от молодых и здоровых родителей, от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре и на 34-й неделе беременности, на фоне острой респираторной вирусной инфекции и преждевременного старения плаценты. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) плода в III триместре выявлены признаки задержки внутриутробного развития. Роды 1-е, на 36-й неделе гестации, путем экстренного кесарева сечения на фоне преждевременного излития околоплодных вод (безводный период – 9 ч). При рождении закричал сразу, масса тела – 2080 г, длина тела – 47 см, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Грудь не брал. Выписан домой на 14-е сутки с диагнозом «задержка внутриутробного развития I степени». С рождения отмечалась выраженная мышечная гипотония. Голову держит с 7 мес. Наблюдался неврологом по месту жительства с диагнозом «последствия гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, задержка психомоторного развития». При осмотре окулиста в 8 мес выявлены отсутствие фиксации взгляда и плавающие движения глаз. Оптические среды прозрачны. На глазном дне диски зрительных нервов бледноваты, границы четкие, макула не сформирована, периферия без видимой патологии.

При осмотре в возрасте 1 год 8 мес выявлена задержка темпов моторного и психоречевого развития, контакт эмоциональный, но на свое имя ребенок реагирует не всегда, узнает мать, однако не показывает при просьбе показать, где мама, указательный жест, поворот головы и глаз в сторону матери отсутствуют; также не показывает части тела и лица. Обращенную речь практически не понимает, простые инструкции не выполняет даже с жестовым подкреплением и повторами инструкций. Внимание неустойчивое, быстро истощается. К игрушке не тянется. Уровень познавательного развития снижен. Синхронность руки и взора сформирована недостаточно. С предметами совершает простые действия. Речевое развитие на уровне голосовых реакций на эмоциональном уровне. Слов нет, обозначений нет. Реакция на осмотр адекватная. Фенотипические особенности: высокий лоб, специфический рост волос, гипоплазия надбровных дуг, монголоидный разрез глаз, выраженная периорбитальная полнота, фестончатый неровный край радужной оболочки, гипоплазия ноздрей, тонкая верхняя губа, маленькая нижняя челюсть, редкие и широко расставленные зубы (рис. 1).

Взгляд фиксирует, за предметами следит выборочно. Расходящееся альтернирующее косоглазие. Конвергенция отсутствует. Реакция зрачков на свет снижена. Жевание ослаблено. Глотание в норме. Голову держит, поворачивается на живот и обратно, других моторных



Рис. 1. Фенотипические особенности пациента К. с синдромом Гиллеспи
Fig. 1. Phenotypic features of patient K. with Gillespie syndrome

навыков нет. Сгибательно-пронаторная установка предплечий. Сгибательная установка коленных суставов. Мышечный тонус умеренно диффузно снижен с элементами дистонии в конечностях. Гипермобильность в тазобедренных суставах. Симптом «щелчка» слева. Сухожильные рефлексы живые. Элементы атаксии в положении лежа на животе и с опорой на предплечья. При захвате предмета легкая дисметрия. Опоры нет. Рефлекс с ног на голову не сформирован. Аддукто-варусная установка стоп при соприкосновении стоп с опорой. Сухожильные рефлексы с рук и ног без патологии.

При осмотре офтальмолога выявлена гипоплазия радужки в области дилатора и сфинктера, более выраженная в прикорневой зоне. Зрачковая пигментная кайма не сформирована, гипоплазия макулярной области. Данные электроретинографии в пределах нормы, рефракция миопическая. При исследовании зрительных вызванных потенциалов данных, указывающих на органическое поражение зрительных проводящих путей, не получено.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: визуализируются зоны измененного сигнала в T2- и FLAIR-режимах перивентрикулярно у передних и задних рогов боковых желудочков, признаки незрелости мозговой ткани. Умеренное расширение большой и ретроцереbellарной цистерн и субарахноидальных пространств по конвексимальной поверхности головного мозга, нерезко выраженная гипоплазия мозжечка. Сильвиевы борозды углублены (рис. 2).

Электрокардиография: ритм синусовый со склонностью к тахикардии. Частота сердечных сокращений

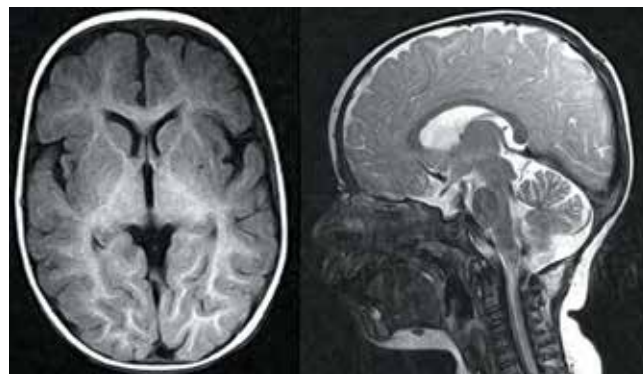


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента К. с синдромом Гиллеспи
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of patient K. with Gillespie syndrome

122–133 уд/мин. Укорочение интервала PQ по типу синдрома Clerk–Levy–Critesco. Синдром ранней реполяризации желудочков.

Эхокардиография: открытое овальное окно размером 3 мм с лево-правым сбросом. Диагональные трабекулы в левом желудочке.

УЗИ брюшной полости и почек: выявлены признаки гепатомегалии, реактивного изменения поджелудочной железы. Увеличение объема почек, утолщение и диффузные изменения почечной паренхимы. Утолщение и УЗ-изменения стенок собирательной системы почек. Кальцинаты в медулярном слое паренхимы левой почки. Расширение верхней группы чашечек левой почки.

Рентгенография шейного отдела позвоночника: признаки нестабильности в краниоцервикальном сочленении и на уровне С3–С6.

Электроэнцефалография: эпилептиформной и патологической очаговой активности не выявлено.

Биохимический анализ крови: кальций общий от 2,77 до 2,5 ммоль/л (норма 2,02–2,60), фосфор 1,85 ммоль/л (норма 1,30–2,26), креатинфосфокиназа 184 Ед/л (норма до 190), лактатдегидрогеназа 516 Ед/л (норма до 450). Уровень паратгормона несколько повышен до 66,2 пг/мл (норма 16–62), уровень тиреотропного гормона 10 Ед/л (норма 9–61). Кариотип нормальный мужской – 46 XY.

При проведении секвенирования экзона с одномоментным анализом мутаций в 6300 генах, ответственных за возникновение известных к настоящему времени наследственных заболеваний и синдромов, выявлена ранее не описанная мутация в 18-м экзоне гена *ITPR1* в гетерозиготном состоянии с.1865T>C (p.Leu622Pro), приводящая к замене аминокислотной последовательности во 2-м моделирующем домене белка. При проведении секвенирования по Сэнгеру наличие мутации у пробанда подтверждено, у его родителей мутации не выявлено (рис. 3). Мутация не обнаружена в контрольных выборках, включающих 1000 геномов (Exome Sequencing Project или ExAC). Полученные результаты

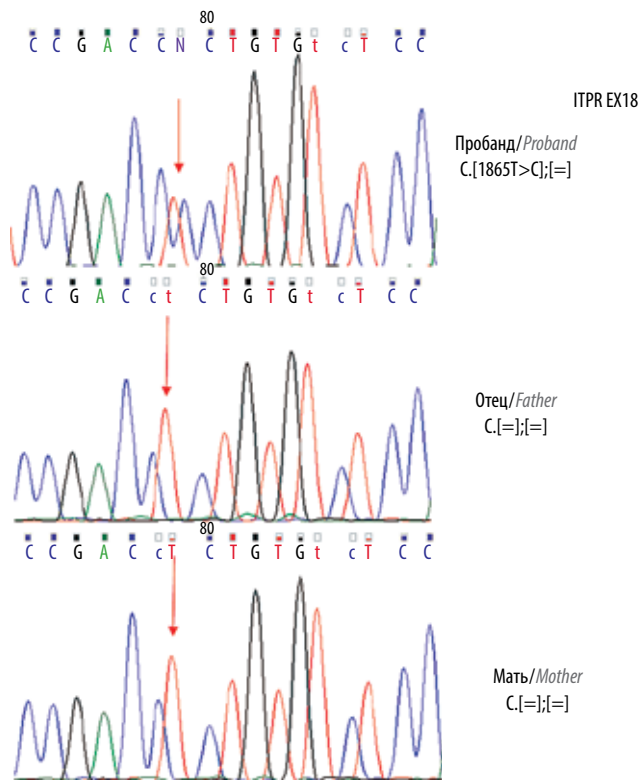


Рис. 3. Сиквенс гетерозиготной мутации в гене *ITPR1* у пробанда и его родителей
Fig. 3. Sequence of a heterozygous mutation in the *ITPR1* gene in the proband and his parents

свидетельствуют в пользу ее патогенности и возникновения *de novo*.

К настоящему времени опубликовано лишь несколько работ, посвященных клинико-генетическим характеристикам заболеваний и синдромов, обусловленных мутациями в гене *ITPR1*, причем у большинства описанных в литературе пациентов клинические проявления соответствуют врожденной прогрессирующей СЦА29 и СЦА15, манифестирующей во взрослом возрасте. Необходимо отметить, что у всех аллельных вариантов имеются общие особенности фенотипа в виде симптомов мозжечковой атаксии, мышечной гипотонии и признаков гипотрофии полушарий головного мозга или червя мозжечка, выявляемой при проведении магнитно-резонансной томографии. Наибольшее сходство клинических проявлений отмечено у больных с 2 доброкачественными вариантами СЦА15 и СЦА29, которые отличаются лишь возрастом манифестации и возможностью возникновения нерезко выраженных когнитивных расстройств (при СЦА29 с ранним началом). Однако в последние годы стали появляться работы, свидетельствующие в пользу

большой вариабельности клинического полиморфизма как СЦА, так и СГ, обусловленных мутациями в гене *ITPR1*. Это касается прежде всего степени выраженности гипоплазии мозжечка, координаторных нарушений и дизартрии — от незначительных признаков [8, 11] до явных симптомов понтоцереbellарной гипоплазии [14].

Типичные клинические проявления СГ достаточно специфичны, но также достаточно полиморфны. Это проявляется различной степенью выраженности симптомов СЦА, задержки темпов раннего моторного и психоречевого развития, а также признаков аниридии. Показано, что степень выраженности патологии радужки широко варьирует от формирования фестончатого края до выраженной гипоплазии, приводящей к снижению зрения, в связи с чем больные на долгое время становятся пациентами офтальмолога, а к неврологу обращаются, когда задержка темпов моторного и психоречевого развития становится значительной.

К настоящему времени не установлено четкой корреляции между особенностями клинических проявлений СГ и локализацией мутаций в гене *ITPR1*, что объясняется малочисленностью группы описанных больных. Исследование, проведенное в 2017 г. Т. van Dijk и соавт., показало, что большинство гетерозиготных мутаций в гене, приводящих к возникновению СГ с аутосомно-доминантным типом наследования, локализованы в трансмембранном домене, в то время как гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации у больных с аутосомно-рецессивным типом наследования чаще обнаруживаются в модулирующем домене [14]. В противоположность этому у описанного нами пациента с СГ гетерозиготная мутация в гене *ITPR1* нарушала аминокислотную последовательность модулирующего домена. Высказывается предположение о том, что все гетерозиготные мутации в гене *ITPR1*, приводящие к СГ, имеют доминантно-негативный эффект, нарушающий клеточный гомеостаз кальция [12, 15]. По мнению ряда авторов [3], гипоплазия радужки, которая является специфическим признаком СГ, вероятнее всего, встречается при мутациях в гене, приводящих или к полной потере активности белка, или к структурно-специфичным нарушениям мультимерных взаимодействий во внутриклеточном кальциевом канале. Безусловно, описание особенностей клинических проявлений при вновь выявленных мутациях может быть использовано при прогнозировании тяжести течения СГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Berridge M.J. Inositol triphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793(6):933–40. PMID: 19010359. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.10.005.
- Foskett J.K., White C., Cheung K.H., Mak D.O. Inositol triphosphate receptor Ca^{2+} release channels. *Physiol Rev* 2007;87(2):593–658. PMID: 17429043. DOI: 10.1152/physrev.00035.2006.
- Gerber S., Alzayady K.J., Burglen L. et al. Recessive and dominant *de novo* *ITPR1* mutations cause Gillespie syndrome. *Am J Hum Genet* 2016;98(5):971–80. PMID: 27108797. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.03.004.
- Gillespie F.D. Aniridia, cerebellar ataxia, and oligophrenia in sibs. *Arch Ophthalmol* 1965;73:338–41. PMID: 14246186. DOI: 10.1001/archophth.1965.00970030340008.
- Hara K., Shiga A., Nozaki H. et al. Total deletion and a missense mutation of *ITPR1* in Japanese SCA15 families. *Neurology* 2008;71(8):547–51. PMID: 18579805. DOI: 10.1212/01.wnl.0000311277.71046.a0.
- Human Gene Mutation Database. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/all.php>.
- Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Inositol 1,4,5-triphosphate receptor, type 1; *ITPR1*. Available at: <http://omim.org/entry/147265>.
- Huang L., Wärman J., Carter M.T. et al. Missense mutations in *ITPR1* cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia. *Orphan J Rare Dis* 2012;7:67–73. PMID: 22986007. DOI: 10.1186/1750-1172-7-67.
- Marelli C., van de Leemput J., Johnson J.O. et al. SCA15 due to large *ITPR1* deletions in a cohort of 333 white families with dominant ataxia. *Arch Neurol* 2011;68(5):637–43. PMID: 2155563. DOI: 10.1001/archneurol.2011.81.
- McEntagart M., Williamson K.A., Rainger J.K. et al. A restricted repertoire of *de novo* mutations in *ITPR1* cause Gillespie syndrome with evidence for dominant-negative effect. *Am J Hum Genet* 2016;98:981–92. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.03.018.
- Sasaki M., Ohba C., Iai M. et al. Sporadic infantile-onset spinocerebellar ataxia caused by missense mutations of the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene. *J Neurol* 2015;262(5):1278–84. PMID: 27108798. DOI: 10.1007/s00415-015-7705-8.
- Statland J., Phillips L., Trivedi J.R. Muscle channelopathies. *Neurol Clin* 2014;32(3):801–15. PMID: 25037091. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.002.
- Synofzik M., Beetz C., Bauer C. et al. Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency and phenotypic features. *J Med Genet* 2011;48(6):407–12. PMID: 2136776. DOI: 10.1136/jmg.2010.087023
- Van Dijk T., Barth P., Reneman L. et al. A *de novo* missense mutation in the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 gene causing severe pontine and cerebellar hypoplasia: expanding the phenotype of *ITPR1*-related spinocerebellar ataxias. *Am J Med Genet* 2017;173(1):207–12. PMID: 27862915. DOI: 10.1002/ajmg.a.37962.
- Webster G., Berul C.I. An update on channelopathies: from mechanisms to management. *Circulation* 2013;127(1):126–40. PMID: 23283857. DOI: 10.1161/circulationaha.111.060343.
- Yamada N., Makino Y., Clark R.A. et al. Human inositol 1,4,5-triphosphate type-1 receptor, *InsP3R1*: structure, function, regulation of expression and chromosomal localization. *Biochem J* 1994;302(Pt 3):781–90. PMID: 7945203. DOI: 10.1042/bj3020781.
- Yule D.I., Betzenhauser M.J., Joseph S.K. Linking structure to function: recent lessons from inositol 1,4,5-triphosphate receptor mutagenesis. *Cell Calcium* 2010;47(6):469–79. PMID: 20510450. DOI: 10.1016/j.ceca.2010.04.005.

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

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

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представлена в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.