

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

# ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Применение зонисамида у детей с детским церебральным параличом и эпилепсией*

*Анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 1-й и 2-й линии в лечении педиатрического рассеянного склероза*

*Ваморолон – одобренный мировыми регуляторами кортикостероид для терапии прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна*

*Концентрический склероз Бало*

*Школьная дезадаптация в практике детского невролога*

*«Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии» в 2 томах (2023–2024 гг.). Эпилепсия с миоклонией век (синдром Дживонса)*

№ 2

2 0 2 5

ТОМ 20 / VOL. 20

<http://rjdn.abvpress.ru>



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

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

# РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

ТОМ 20  
№ 2  
2 0 2 5

О С Н О В А Н   В   2 0 0 6   Г .

**Учредители:**

А.С. Петрухин, **К.Ю. Мухин**

**Издатель:** ООО «ИД «АБВ-пресс»  
115478 Москва, Каширское шоссе, 24,  
стр. 15

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

**www.abvpress.ru**  
Статьи направлять *ответственному секретарю* О.А. Пылаевой  
**e-mail:** [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru)

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

*Редактор* **А.В. Лукина**  
*Корректор* **Н.А. Виленкина**  
*Дизайн* **Е.В. Степанова**  
*Верстка* **Е.В. Степанова**

*Служба подписки и распространения*  
**И.В. Шургаева, [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)**

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

*Журнал зарегистрирован в Федеральной  
службе по надзору в сфере связи, информа-  
ционных 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.  
2025. Том 20. № 2. 2–92.

Периодичность: 4 выпуска в год.  
© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2025  
Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 88083  
Отпечатано в типографии  
«Мэйл Текнолоджи». 105082, Москва,  
Переведеновский пер., 13, стр. 16.  
Тираж 2000 экз. Бесплатно  
<http://rjdn.abvpress.ru>

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Карлов Владимир Алексеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

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

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

## ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

# RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

VOL. 20  
№ 2  
2025

FOUNDED IN 2006

#### Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Publisher PH "ABV-Press"

24 Kashirskoe Shosse, Build. 15,  
Moscow 115478

#### Editorial Office:

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

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

e-mail: [abv@abvpress.ru](mailto:abv@abvpress.ru)

[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent to Secretary  
in Charge O.A. Pylaeva

e-mail: [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru)

#### Coordinator of public relations,

journalist E.K. Moiseeva

Editor A.V. Lukina

Proofreader N.A. Vilenkina

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

#### Subscription & Distribution Service:

I.V. Shurgaeva, [base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

#### Project Manager

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

[a.donskih@abvpress.ru](mailto:a.donskih@abvpress.ru)

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information

#### Technologies and Mass Media

(ПН 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 respon-  
sible 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.  
2025. Volume 20. № 2. 1–92.

Periodicity: 4 issues per year.

© Design, layout PH "ABV-Press",  
2025

Pressa Rossii catalogue index: 88083.  
Printed at the Mail Technology Ltd.  
105082, Moscow, Perevedenovsky  
lane, 13 building 16.

2000 copies. Free distribution.

<http://rjdn.abvpress.ru>



#### EDITOR-IN-CHIEF

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

#### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

#### SECRETARY IN CHARGE

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

#### EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Prusakov, Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Child Neurology of the Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)**

**Rudakova, Irina G., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the M.F. 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 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. Gorkiy Donetsk National Medical University (Donetsk)**

**Karlov, Vladimir A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the Russian University of Medicine, 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 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 N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

#### FOREIGN EDITORS

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

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

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

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

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

## 1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

## 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](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 (больший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

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

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

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

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

## 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

## Общие положения:

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

**Материалы для публикации принимаются по адресу** [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru) с обязательным указанием названия журнала.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Е.О. Овчинникова, А.С. Котов, М.В. Пантелеева, А.А. Зубаненко*  
**Анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 1-й и 2-й линии в лечении педиатрического рассеянного склероза . . . . .** .12
- М.Ю. Бобылова, К.С. Боровиков*  
**Применение зонисамида у детей с детским церебральным параличом и эпилепсией: обзор литературы и собственные данные. . . . .** .23
- О.А. Суетина, Н.Е. Кравченко*  
**Амбулаторная психиатрическая помощь переболевшим онкологическим заболеванием подросткам с расстройствами депрессивного круга в ремиссии . . . . .** .34

### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Д.В. Влодавец, С.Б. Артемьева, Е.В. Тозлиян, А.К. Шульченко*  
**Ваморолон — одобренный мировыми регуляторами глюкокортикостероид для терапии прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. Обзор литературы. . . . .** .40
- А.А. Бенидзе, А.С. Котов, Е.О. Овчинникова, С.А. Съянов, А.Н. Пешкин*  
**Концентрический склероз Балло. Лекция с описанием 6 клинических случаев . . . . .** .52
- С.А. Чекалова, Е.И. Карпович*  
**Школьная дезадаптация в практике детского невролога . . . . .** .61

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- М.А. Батыров, Х. Пер, Э.М. Мамытова, У.А. Нурбекова*  
**Фенобарбитал при *HECW2*-ассоциированной эпилептической энцефалопатии: неожиданная клиническая эффективность . . . . .** .71

### НАСЛЕДИЕ ПРОФЕССОРА К.Ю. МУХИНА

- «Атлас электроклинической диагностики и терапии эпилепсии»**  
**Эпилепсия с миоклонией век (синдром Живонса) . . . . .** .78

### НЕКРОЛОГ

- Памяти Владимира Алексеевича Карлова (05.01.1926—26.04.2025) . . . . .** .89
- Памяти Шарлотты Драве (14.07.1936—10.05.2025) . . . . .** .91

# CONTENTS

## ORIGINAL REPORTS

- E.O. Ovchinnikova, A.S. Kotov, M.V. Panteleeva, A.A. Zubanenko*  
**Analysis of the efficacy and safety of first- and second-line disease-modifying drugs for multiple sclerosis in treatment of pediatric multiple sclerosis. . . . .** .12
- M.Yu. Bobylova, K.S. Borovikov*  
**Use of zonisamide in children with cerebral palsy and epilepsy: literature review and own data . . . . .** .23
- O.A. Suetina, N.E. Kravchenko*  
**Outpatient psychiatric care for adolescents who have recovered from cancer and have depressive disorders in remission . . . . .** .34

## REVIEWS AND LECTURES

- D.V. Vlodavets, S.B. Artemyeva, E.V. Tozliyan, A.K. Shulchenko*  
**Vamorolone — a corticosteroid approved by global regulators for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Literature review . . . . .** .40
- A.A. Benidze, A.S. Kotov, E.O. Ovchinnikova, S.A. Syanov, A.N. Peshkin*  
**Baló's concentric sclerosis. A lecture describing six clinical cases. . . . .** .52
- S.A. Chekalova, E.I. Karpovich*  
**School maladjustment in the practice of a pediatric neurologist . . . . .** .61

## CLINICAL CASES

- M.A. Batyrov, H. Per, E.M. Mamytova, U.A. Nurbekova*  
**Phenobarbital in HECW2-associated epileptic encephalopathy: unexpected clinical efficacy. . . . .** .71

## THE LEGACY OF PROFESSOR K.YU. MUKHIN

- “Atlas of Electroclinical Diagnosis and Therapy of Epilepsy”**  
**Epilepsy with eyelid myoclonus (Jeavons syndrome) . . . . .** .78

## OBITUARY

- In memory of Vladimir Alekseevich Karlov (05.01.1926–26.04.2025) . . . . .** .89
- In memory of Charlotte Dravet (14.07.1936–10.05.2025) . . . . .** .91



# Анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 1-й и 2-й линии в лечении педиатрического рассеянного склероза

Е.О. Овчинникова<sup>1</sup>, А.С. Котов<sup>1</sup>, М.В. Пантелеева<sup>1</sup>, А.А. Зубаненко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

<sup>2</sup>ООО «Imaging Medical Vision»; Россия, 191119 Санкт-Петербург, Транспортный переулок, 1А

**Контакты:** Евгения Олеговна Овчинникова [ovjane@yandex.ru](mailto:ovjane@yandex.ru)

**Введение.** Для лечения рассеянного склероза (РС) с дебютом в детском возрасте рекомендована умеренно эффективная терапия (УЭТ), кроме тех случаев, когда течение высокоактивное или первично-прогрессирующее, тогда применяется высокоэффективная терапия (ВЭТ). Результаты рандомизированных контролируемых исследований, а также когортных обсервационных исследований у детей показали преимущества ВЭТ по сравнению с УЭТ.

**Цель исследования** – оценка эффективности препаратов, изменяющих течение РС, 1-й линии у детей и сравнение ее с эффективностью препаратов, изменяющих течение РС, 2-й линии.

**Материалы и методы.** На базе детского отделения неврологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского проведено исследование, в которое методом когортного отбора было включено 50 пациентов с дебютом РС в детском возрасте, получающих препараты, изменяющие течение РС, в течение более 1 лечебного года – 87 курсов терапии. Из них было назначено 67 курсов УЭТ (препараты группы интерферонов, глатирамера ацетат, терифлуномид) и 20 курсов ВЭТ (до 18 лет – финголимод, окрелизумаб, ритуксимаб; после 18 лет – натализумаб, окрелизумаб и алемтузумаб).

**Результаты.** Эффективность УЭТ составила 16 % (11 случаев из 67), ВЭТ – 80 % (16 случаев из 20). При неэффективных курсах УЭТ переключение на ВЭТ имело место в 30 % случаев. На фоне назначенной УЭТ выраженные нежелательные явления возникли в 19 % случаев, на фоне ВЭТ – в 5 %. Частота отмены препаратов УЭТ составила 49 %, ВЭТ – 15 %.

**Выводы.** В нашем исследовании эффективность УЭТ при РС с дебютом в детском возрасте была в 5 раз ниже, чем ВЭТ. На фоне УЭТ нежелательные явления возникали почти в 4 раза чаще, чем на фоне ВЭТ. Частота прекращения УЭТ была более чем в 3 раза выше по сравнению с ВЭТ. Результаты показали лучшую переносимость и приверженность лечению ВЭТ. Также сделан акцент на том, что ВЭТ у детей в настоящее время применяется все еще недостаточно часто, и на целесообразности более широкого применения ВЭТ при дебюте РС у детей.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз с дебютом в детском возрасте, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, болезнь-модифицирующая терапия, высокоэффективная терапия, умеренно эффективная терапия, рандомизированное контролируемое исследование

**Для цитирования:** Овчинникова Е.О., Котов А.С., Пантелеева М.В., Зубаненко А.А. Анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 1-й и 2-й линии в лечении педиатрического рассеянного склероза. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):12–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-12-22>

## Analysis of the efficacy and safety of first- and second-line disease-modifying drugs for multiple sclerosis in treatment of pediatric multiple sclerosis

E.O. Ovchinnikova<sup>1</sup>, A.S. Kotov<sup>1</sup>, M.V. Panteleeva<sup>1</sup>, A.A. Zubanenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

<sup>2</sup>Imaging Medical Vision LLC; 1A Transportnyy Pereulok, Saint Petersburg 191119, Russia

**Contacts:** Evgeniya Olegovna Ovchinnikova [ovjane@yandex.ru](mailto:ovjane@yandex.ru)

**Background.** Moderately effective therapy (MET) is recommended for the treatment of multiple sclerosis (MS) with childhood onset, except when the course is highly active or primary progressive, then highly effective therapy (HET) is used. The results of randomized controlled trials as well as cohort observational studies have shown advantages of HET over MET.

**Aim.** To evaluate the efficacy of first-line disease-modifying drugs in MS in children and compare it with the efficacy of second-line disease-modifying drugs in MS.

**Materials and methods.** On the basis of the paediatric neurology department of the M.F. Vladimirskiy Moscow State Medical Institute a cohort study was conducted that included 50 patients with MS who had experienced their first symptoms during childhood. These patients were receiving disease-modifying therapy for a period of more than one year, and had undergone a total of 87 attempts at therapy. A total of 67 courses of MET (interferon, glatiramer acetate, teriflunomide) and 20 courses of HET (fingolimod, ocrelizumab, rituximab before 18 years of age; natalizumab, ocrelizumab and alemtuzumab after 18 years of age) were administered.

**Results.** The efficacy of MET was 16 % (11 cases out of 67) and of HET was 80 % (16 cases out of 20). In 30 % of cases, the decision to switch from the MET course to the HET course was taken. Significant adverse events occurred in 19 % of cases in the MET group, and in 5 % of cases in the HET group. The frequency of MET drug cancellation was 49 %, while the frequency of HET cancellation was 15 %.

**Conclusion.** In the present study, the efficacy of MET in MS with a childhood onset was found to be 5 times lower than that of HET. Adverse events were observed to occur with a frequency four times higher in the context of MET than in the context of HET. The frequency of treatment discontinuation was found to be more than three times higher in cases of MET than in cases of HET. The results demonstrated that HET was associated with enhanced tolerability and adherence to treatment. Furthermore, emphasis was placed on the underutilisation of HET in children, with the recommendation that its utilisation be expanded at the pediatric onset MS.

**Keywords:** pediatric onset multiple sclerosis, disease modifying therapy, highly effective therapy, moderately effective therapy, randomized controlled trial

**For citation:** Ovchinnikova E.O., Kotov A.S., Panteleeva M.V., Zubanenko A.A. Analysis of the efficacy and safety of first- and second-line disease-modifying drugs for multiple sclerosis in treatment of pediatric multiple sclerosis. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):12–22. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-12-22>

### Введение

В настоящее время для лечения педиатрического рассеянного склероза (ПРС) у детей в качестве 1-й линии терапии официально рекомендована умеренно эффективная терапия (УЭТ) или препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (ПИТРС), 1-й линии: препараты группы интерферона (ИНФ), глатирамера ацетат (ГА) и др., на основании рекомендаций Международной группы по изучению ПРС 2012 г. [16]. Высокоэффективная терапия (ВЭТ) — финголимод, натализумаб, окрелизумаб и др. — назначается детям при вторично прогрессирующем течении либо при высокоактивном рассеянном склерозе (РС), либо при неэффективности УЭТ. Так, в российских клинических рекомендациях 2022 г. в детском возрасте рекомендованы следующие ПИТРС: при умеренном РС — ИНФ-бета-1a

внутримышечно, ИНФ-бета-1a подкожно и ГА внутримышечно; при агрессивном течении РС — финголимод, другие же иммуносупрессоры и иммуномодуляторы (окрелизумаб, ритуксимаб, натализумаб) используются off-label [3, 4]. В то же время накапливается благоприятный опыт раннего применения ВЭТ при ПРС, появляется все больше исследований, посвященных успешному применению ВЭТ, что может изменить подход к лечению детей и подростков [21]. Основаниями для смены традиционной тактики лечения ПРС являются особенности течения РС у детей (активное, с большим числом обострений), более ранний возраст наступления когнитивных нарушений и инвалидности, недостаточная эффективность УЭТ, безопасность и хорошая переносимость ВЭТ [1, 2, 22, 34, 37]. К рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ), проведенным

у детей за последние годы, относятся PARADIGMS (Safety and efficacy of fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis — безопасность и эффективность финголимода у педиатрических пациентов с РС), показавшее большую эффективность финголимода по сравнению с ИНФ-бета-1а и значительное снижение риска прогрессирования подтвержденной инвалидности по EDSS (Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала статуса инвалидности), снижение активности заболевания по данным магнитно-резонансной томографии (магнитно-резонансной активности) и годовой скорости атрофии мозга (annual rate of brain atrophy, ARBA) на фоне его приема [6, 12, 17], но более высокую частоту серьезных нежелательных явлений (НЯ). РКИ III фазы TERIKIDS (Safety and efficacy of teriflunomide in pediatric multiple sclerosis — безопасность и эффективность терифлуномида при РС у детей) показало эффективность и безопасность терифлуномида по сравнению с плацебо [15], что подтвердилось в открытом расширенном исследовании TERIKIDS с непрерывным лечением терифлуномидом [14]. После исследования TERIKIDS терифлуномид был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) как ПИТРС 1-й линии у детей с рецидивирующе-ремиттирующим РС. При этом Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) по-прежнему одобрило только финголигод для детей с рецидивирующе-ремиттирующим РС в возрасте с 10 до 18 лет. РКИ CONNECT показало большую эффективность и лучшую переносимость диметилфумарата по сравнению с ИНФ-бета-1а [36]. РКИ OPERETTA I подтвердило высокую эффективность и безопасность окрелизумаба при ПРС [24], а исследование LEMKIDS, несмотря на преждевременное окончание, показало эффективность и хорошую переносимость алемтузумаба по сравнению с более ранней терапией [13]. В настоящее время проводится 2 активных РКИ III фазы: NEOS 3 (исследование, сравнивающее эффективность офатумумаба и сипонимода по сравнению с финголимомом у педиатрических пациентов с РС [27]) и OPERETTA II, оценивающее безопасность и эффективность окрелизумаба по сравнению с финголимомом [29]. Также за последние 10 лет выполнено много когортных обсервационных исследований, оценивающих эффективность и безопасность как отдельных ПИТРС 1-й линии (ИНФ, ГА, терифлуномид) и 2-й линии (финголигод, натализумаб, окрелизумаб), диметилфумарат [21, 32, 33], так и в целом УЭТ и ВЭТ [9]. Данные исследования показывают, что у ВЭТ есть следующие преимущества: лучшая приверженность лечению (реже имеют место отказы от лечения), меньшая частота побочных эффектов, более высокая эффективность, которая про-

является меньшим числом обострений и более низкой активностью на томограмме, стабилизацией или уменьшением балла по шкале EDSS. В то же время ПИТРС 2-й линии имеют некоторые отрицательные стороны. Так, при применении натализумаба есть риск развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, что является наиболее частой причиной его отмены [10], а после отмены натализумаба и финголимода довольно высока частота реактивации заболевания, клинических обострений и ребаунд-феномена (синдрома отмены), что показано в исследованиях как взрослых, так и педиатрических когорт [8].

**Цель исследования** — оценка эффективности ПИТРС 1-й линии у детей и сравнение ее с эффективностью ПИТРС 2-й линии.

### Материалы и методы

На базе детского отделения Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского было проведено наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование эффективности ПИТРС 1-й линии у детей и сравнение ее с эффективностью ПИТРС 2-й линии. Методом когортного отбора в исследование было включено 50 пациентов с дебютом РС в детском возрасте, которые принимали ПИТРС не менее 1 года (87 курсов терапии на декабрь 2024 г.). Средний возраст дебюта составил 13,7 (8–17) года, средний возраст на момент исследования — 18,4 (11–25) года, соотношение мальчиков и девочек — 1:2,6.

Результаты анализа приведены в табл. 1.

В нашем исследовании для обозначения приема назначенных ПИТРС длительностью >1 года мы использовали понятие «курс терапии» или «назначение»; в зарубежной литературе в данном случае также применяются термины «попытка терапии» (attempts at therapy) и «попытка болезнь-модифицирующей терапии» (disease-modifying therapy trials).

Из 87 курсов терапии 67 (77 %) курсов — ПИТРС 1-й линии (ИНФ — 57, ГА — 9 и терифлуномид — 1), а 20 (23 %) — ПИТРС 2-й линии (финголигод — 6, окрелизумаб — 5, ритуксимаб — 1, натализумаб — 6, алемтузумаб — 1).

Из 67 курсов терапии ПИТРС 1-й линии эффективными были в 11 (16 %), неэффективны — в 51 (76 %), а в 5 (8 %) курсах определить эффективность ПИТРС 1-й линии не удалось из-за отмены до начала терапевтического действия. Среди ПИТРС 1-й линии назначались: ИНФ — 57 курсов терапии (9 — эффективно, 45 — неэффективно, 3 — эффективность не определена), ГА — 9 курсов терапии (1 — эффективно, 6 — неэффективно, 2 — эффективность не определена), терифлуномид — 1 курс терапии (эффективен).

**Таблица 1.** Анализ эффективности и безопасности препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, 1-й и 2-й линии, n = 50  
**Table 1.** Analysis of the efficacy and safety of 1st and 2nd line disease-modifying drugs in multiple sclerosis, n = 50

Показатель Parameter	n	Доля, % Percentage, %
Количество курсов терапии: Number of therapy courses:	87	100
ПИТРС 1-й линии first-line DMDMS	67	77
ПИТРС 2-й линии second-line DMDMS	20	23
Группа интерферонов: Interferon group:	57	85
интерферон 44 бета-1a interferon 44 beta-1a	44	
интерферон 22 бета-1a interferon 22 beta-1a	4	
пегинтерферон бета-1a peginterferon beta-1a	8	
интерферон бета-1b interferon beta-1b	1	
эффективна группа интерферонов group of interferons is effective	9	
неэффективна группа интерферонов group of interferons isn't effective	45	
эффективность не оценена из-за непереносимости efficacy not assessed due to intolerance	3	
Глатирамера ацетат: Glatiramer acetate:	9	14
эффективен is effective	1	
неэффективен isn't effective	6	
эффективность не оценена из-за непереносимости efficacy is not assessed due to intolerance	2	
Терифлуномид Teriflunomide	1	1
Нежелательные явления ПИТРС 1-й линии: Adverse events of first-line DMDMS:	13	19
интерферонов interferons	11	
глатирамера ацетата glatiramer acetate	2	
ПИТРС 1-й линии, доказан низкий комплаенс First-line DMDMS, low compliance is proven	4	5
ПИТРС 1-й линии эффективен (количество курсов терапии) First-line DMDMS is effective (number of therapy courses)	11	16
ПИТРС 1-й линии отменен до начала терапевтического действия из-за нежелательных явлений First-line DMDMS therapy is discontinued before the onset of therapeutic effect due to adverse events	5	8
ПИТРС 1-й линии неэффективен (количество курсов терапии): First-line DMDMS isn't effective (number of therapy courses):	51	76
ПИТРС 1-й линии, «большие» критерии неэффективности first-line DMDMS, "large" criteria of inefficiency	36	
из них назначены ПИТРС 2-й линии of which second-line DMDMS were prescribed	16	
ПИТРС 1-й линии, несколько «малых» критериев неэффективности first-line DMDMS, several "minor" criteria of inefficiency	15	
из них назначены ПИТРС 2-й линии of which second-line DMDMS were prescribed	1	

Окончание табл. 1  
End of table 1

Показатель Parameter	n	Доля, % Percentage, %
ПИТРС 2-й линии (количество курсов терапии): Second-line DMDMS (number of therapy courses):	20	100
назначены ПИТРС 2-й линии сразу: высокоактивный рассеянный склероз и первично прогрессирующий рассеянный склероз second-line DMDMS are prescribed immediately: highly active multiple sclerosis and primary progressive multiple sclerosis	3	
ПИТРС 2-й линии после ПИТРС 1-й линии, всего second-line DMDMS after first-line DMDMS, total	17	
ПИТРС 2-й линии эффективен (количество курсов терапии) Second-line DMDMS is effective (number of therapy courses)	16	80
ПИТРС 2-й линии неэффективен (количество курсов терапии) Second-line DMDMS isn't effective (number of therapy courses)	4	20
Финголимод (количество курсов терапии) Fingolimod (number of courses of therapy)	6	100
Эффективен финголимод Fingolimod is effective	2	23,3
Финголимод, нежелательные явления Fingolimod, adverse events	1	16,7
Окрелизумаб Ocrelizumab	5	—
Эффективен окрелизумаб Ocrelizumab is effective	5	100
Ритуксимаб Rituximab	2	—
Эффективен ритуксимаб Rituximab is effective	2	100
Натализумаб Natalizumab	6	—
Эффективен натализумаб Natalizumab is effective	6	100
Отмена натализумаба планово (рост титра антител к вирусу John Cunningham) Discontinuation of natalizumab as planned (increase of titer of antibodies to John Cunningham virus)	1	—
Алемтузумаб Alemtuzumab	1	—
Эффективен алемтузумаб Alemtuzumab is effective	1	100

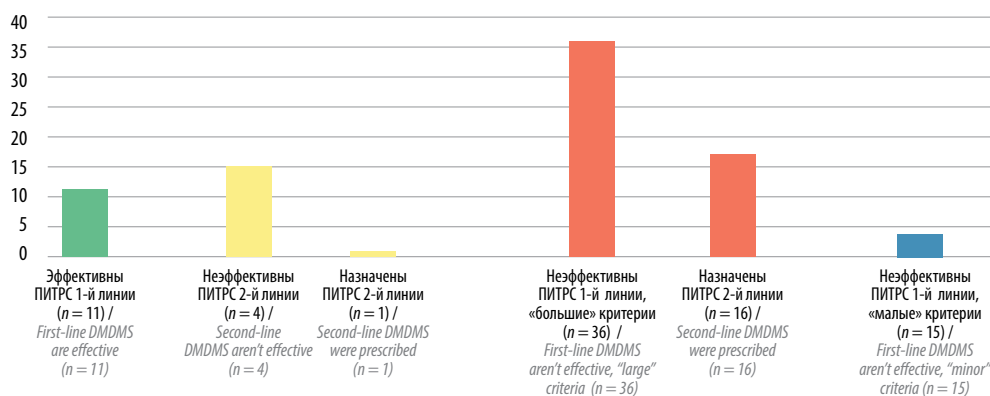
**Примечание.** ПИТРС — препараты, изменяющие течение рассеянного склероза.  
**Note.** DMDMS — disease-modifying drugs for multiple sclerosis.

Для оценки эффективности ПИТРС мы использовали критерии NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity — нет данных, указывающих на активность заболевания), которые предполагают 3 компонента: отсутствие клинических обострений, отсутствие новых очагов на томограмме, отсутствие подтвержденного прогрессирования инвалидизации, а также рекомендации Канадской рабочей группы по РС [20], где указаны признаки субоптимального ответа при терапии РС («большие» и «малые» критерии). Оценка обостре-

ний и магнитно-резонансной активности на фоне лечения проводилась только после того, как препарат достигал полного клинического эффекта. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выполнялась не реже 1 раза в год, а также при обострениях, МРТ спинного мозга — не реже 1 раза в 2 года. Клинические осмотры проводились 1 раз в 6–12 мес и чаще в зависимости от частоты обострений.

Пациенты, у которых ПИТРС 1-й линии оказались неэффективны (51 попытка терапии), не соответство-





**Рис. 1.** Распределение попыток терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), 1-й линии в зависимости от эффективности

**Fig. 1.** Distribution of first-line disease-modifying drug for multiple sclerosis (DMDMS) therapy attempts by efficacy

вали тому или иному критерию NEDA-3. Неэффективные попытки терапии ПИТРС 1-й линии, основываясь на рекомендациях [20], мы для наглядности разделили на 2 группы: «красные» и «желтые» (рис. 1). К «красным» были отнесены попытки терапии ПИТРС 1-й линии, на фоне которых были выявлены «большие» критерии неэффективности: 2 и более обострения за первый год лечения, рецидивы от умеренной до тяжелой степени, с признаками нарушения моторики, поражения мозжечка, ствола мозга, сфинктеров, восстановление неполное, с функциональными нарушениями, изменением EDSS >1 балла через 6 мес и >1,5 балла, если базовый уровень 0, а также 3 и более новых очага в головном мозге и >1 очага в спинном мозге во время лечения. Ко второй группе («желтые») мы отнесли курсы терапии ПИТРС 1-й линии с «малыми» критериями неэффективности: 1 рецидив в первые 2 года лечения, обострения легкой степени, с отсутствием функциональных нарушений (учеба, работа, повседневная деятельность и т.д.), полное восстановление через 6 мес, изменение EDSS на 1 и менее баллов через 6 мес после обострения. Было показано, что пациентам группы «желтых» ПИТРС 2-й линии назначался 1 раз, группы «красных» — 16 раз (46 %). Эффективные курсы терапии ПИТРС 1-й линии мы обозначили как «зеленые» (см. рис. 1), неэффективные ПИТРС 2-й линии — «синие».

## Результаты

Среди ПИТРС 2-й линии в нашем исследовании финголимод оказался эффективным у 2 (33,3 %) из 6 пациентов. У 4 пациентов, принимавших финголимод, обострения развивались, но были реже, чем на фоне препаратов группы ИНФ, активность на томограмме ниже, но новые очаги возникали и на момент исследования, препарат в данных 4 назначениях показывал «большие» критерии неэффективности. У пациентов, которым назначались окрелизумаб ( $n = 5$ ), ритуксимаб ( $n = 2$ ), ната-

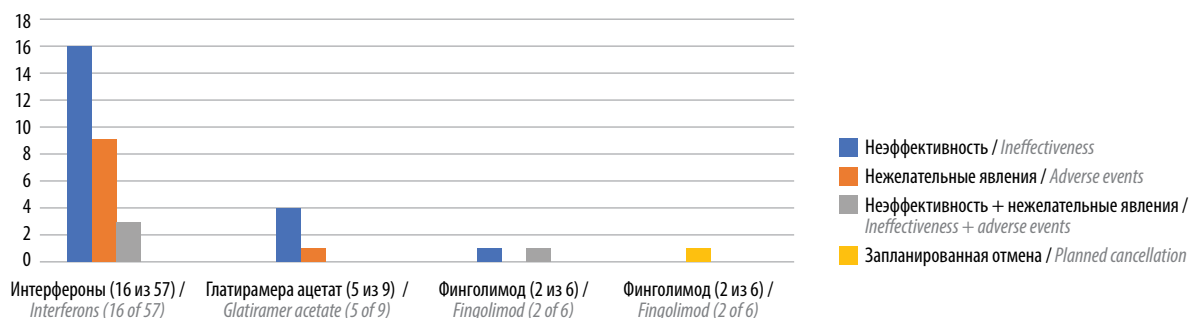
лизумаб ( $n = 6$ ) и алемтузумаб ( $n = 1$ ), не возникло обострений и значительно уменьшался объем очагов на томограмме. Балл EDSS уменьшался или не увеличивался, т.е. препараты были эффективны.

Высокоэффективная терапия в 3 случаях была назначена в качестве 1-й линии: при высокоактивном РС (1 — финголимод, 1 — ритуксимаб) и при первично-прогрессирующем течении РС (окрелизумаб, у 1 пациента). В этих 3 случаях ПИТРС 2-й линии назначены до 18 лет и на момент исследования показали свою эффективность. В остальных 17 случаях терапии ПИТРС 2-й линии были назначены в результате переключения с ПИТРС 1-й линии пациентам с рецидивирующе-ремиттирующим РС. Таким образом, до 18 лет ПИТРС 2-й линии назначались 11 раз: финголимод (6 курсов терапии, из которых 4 неэффективны), окрелизумаб (3 курса терапии, показавшие эффективность) и ритуксимаб (2 курса терапии, эффективны). После 18 лет ПИТРС 2-й линии назначались 9 раз: натализумаб (6 курсов терапии, эффективны), окрелизумаб (2 курса терапии, эффективны), алемтузумаб (1 курс терапии, эффективен).

Эффективность ПИТРС 2-й линии у пациентов с РС с дебютом в детском возрасте составила 80 % (16 из 20 курсов терапии), а в группе до 18 лет — 64 % (7 из 11 курсов терапии).

Из 67 назначенных ПИТРС 1-й линии выраженные НЯ возникли в 19 % случаев (у 11 пациентов, получающих ИНФ, и 2 пациентов, получающих ГА). Среди НЯ отмечались токсический гепатит, аллергические реакции, выраженные местные реакции, тревожное расстройство, депрессия. У 4 пациентов был доказан низкий комплаенс. Дети пропускали инъекции ИНФ от нескольких дней до нескольких месяцев, что могло стать причиной неэффективности ПИТРС 1-й линии.

Из 11 назначенных ПИТРС 2-й линии до 18 лет возникло 1 (9 %) НЯ на фоне приема финголимоды —



**Рис. 2.** Частота и причины отмены препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), 1-й и 2-й линии  
**Fig. 2.** Frequency and reasons for discontinuation of first- and second-line disease-modifying drugs for multiple sclerosis (DMDMS) therapy

генерализованные тонико-клонические приступы, но в общем количестве ПИТРС 2-й линии — 5 % (учитывая назначенные после 18 лет натализумаб, окрелизумаб, алемтузумаб и др.), что в 3 раза ниже, чем на фоне ПИТРС 1-й линии.

При анализе частоты отмен ПИТРС (рис. 2) оказалось, что среди 67 курсов УЭТ препараты группы ИНФ были отменены в 28 случаях (16 — неэффективность, 9 — НЯ, 3 — сочетание неэффективности и НЯ), ГА — в 5 случаях (4 — неэффективность, 1 — НЯ), терифлуномид, назначенный в 1 случае, не отменялся. Среди ПИТРС 2-й линии финголимод был отменен в 2 случаях из 6 (1 — неэффективность, 1 — неэффективность в сочетании с НЯ), натализумаб в 1 случае из 6 был отменен в плановом порядке, вследствие повышения титра антител к вирусу John Cunningham, с переходом на алемтузумаб; окрелизумаб, ритуксимаб, алемтузумаб отменены не были.

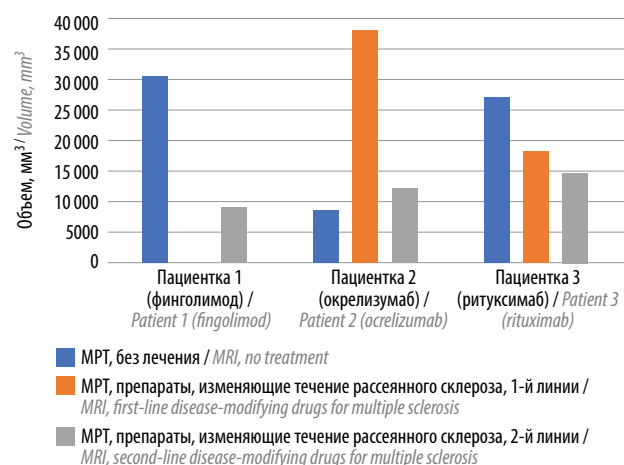
### Клинические случаи

**Пациентка М., 17 лет.** Дебют РС в 15 лет с острого рассеянного энцефаломиелита, за период с февраля 2023 по октябрь 2023 г. без ПИТРС, перенесла 4 обострения, динамика EDSS +3,5 балла, по данным МРТ головного мозга нарастание количества очагов от 38 до 54, объема очагов от 18 256 до 26 841 мм<sup>3</sup>. ПИТРС 2-й линии финголимод получила спустя 8 мес с октября 2023 г., эффективен (за период с ноября 2023 г. по декабрь 2024 г.), обострений нет, EDSS 2,5 балла, по данным МРТ сокращение количества очагов с 56 до 48, объема очагов с 21 703 до 9070 мм<sup>3</sup>, очагов, накапливающих контрастный препарат, нет, объем мозга увеличился от 98 6876 до 1 012 809 мм<sup>3</sup> (рис. 3); соответствует критериям NEDA-3.

**Пациентка Ж., 17 лет.** Дебют РС в 13 лет. Получала препараты группы ИНФ-бета-1а с июля 2020 г., без эффекта (за период 07.2020—03.2024 перенесла 6 обострений, динамика EDSS 3,5 балла, по данным МРТ нарастание количества очагов от 19 до 63, объема очагов от 8126 до 37 926 мм<sup>3</sup>). ПИТРС 2-й линии окрелизумаб

получила спустя 3 года 7 мес заболевания с марта 2024 г., эффективен (за период 03.2024—12.2024 обострений нет, EDSS 2,5 балла, по данным МРТ отмечено значительное сокращение объема очагов с 37 926 до 11 554 мм<sup>3</sup>, очаги не накапливают контрастный препарат, объем мозга увеличился от 1 072 932 до 1 104 117 мм<sup>3</sup> (см. рис. 3)); соответствует критериям NEDA-3.

**Пациентка К., 15 лет.** Дебют РС в 11 лет. Получала ИНФ-бета-1а 44 мг, с развитием НЯ в виде токсического гепатита, переход на ГА — без эффекта, через 9 мес приема ГА обострение, на томограмме головного мозга +13 новых очагов, 5 из которых накапливают контрастный препарат, динамика EDSS 2,5 балла. ПИТРС 2-й линии ритуксимаб назначен спустя 24 мес болезни, эффективен (нет рецидивов, EDSS 1,5 балла, по данным МРТ отмечено сокращение объема очагов с 26 804 до 14645 мм<sup>3</sup>, очаги не накапливают контрастный препарат, объем мозга увеличился с 1 050 287 до 10 669 87 мм<sup>3</sup> (см. рис. 3)); соответствует критериям NEDA-3.



**Рис. 3.** Динамика объема очагов головного мозга в зависимости от терапии. МРТ — магнитно-резонансная томография  
**Fig. 3.** Dynamics of the volume of brain lesions depending on therapy. MRI — magnetic resonance imaging

В данных клинических случаях для оценки динамики показателей МРТ головного мозга применялась программа с использованием искусственного интеллекта, Imaging Medical Vision, модули IMV Subcortical (объем головного мозга) и IMV MS (объем и количество очагов демиелинизации).

Таким образом, в нашей выборке эффективность ПИТРС 1-й линии составила 16 % (11 из 67 курсов терапии), эффективность ПИТРС 2-й линии – 80 % (16 из 20 курсов терапии), а в группе до 18 лет – 64 % (7 из 11 курсов терапии).

Из 67 назначенных ПИТРС 1-й линии выраженные НЯ возникли в 19 % случаев. Минимум при 4 попытках терапии ПИТРС 1-й линии были отмечены низкий комплаенс и нарушение режима приема препаратов. Из 20 попыток ВЭТ возникло 1 (5 %) НЯ на фоне приема финголимода – генерализованные тонико-клонические приступы. Частота отмен ПИТРС 1-й линии составила 49 %, тогда как ПИТРС 2-й линии отменялись в 15 % случаев.

### Обсуждение

Средний возраст начала заболевания при РС составляет 14,5 года [26], при этом дебют, как правило, приходится на подростковый возраст, а <1 % всех пациентов с РС младше 10 лет [30]. Средний возраст дебюта РС в нашей группе составил 13,7 (8–17) года, что согласуется с данными литературы. Наиболее распространенной формой является РС (рецидивирующе-ремиттирующий), составляя до 98–99 % у пациентов с дебютом в детском и подростковом возрасте и около 85 % у взрослых пациентов, а первично-прогрессирующий РС – <2 % у пациентов с ПРС [7]. В нашей когорте у 1 пациента из 50 с ПРС диагностирован первично-прогрессирующий РС. По сравнению с взрослыми, у пациентов с педиатрическим дебютом РС имеет место более агрессивное начало, чаще полифокальное, наблюдаются поражения головного мозга, усиленные гадолинием, и более высокая частота ранних рецидивов по сравнению с пациентами с началом заболевания во взрослом возрасте [25]. Более высокая частота обострений при РС с дебютом в детском возрасте приводит к более частым госпитализациям для проведения пульс-терапии высокодозными глюкокортикостероидами с целью подавления острого воспаления [5]. Несмотря на большую тяжесть заболевания, дети с РС демонстрируют более высокую способность компенсировать повреждения мозга, о чем свидетельствуют клинические данные (более длительное время до достижения легкой или тяжелой инвалидности, лучшее восстановление после рецидивов) [11], а также способность компенсировать когнитивные нарушения в долгосрочной перспективе, после первоначального снижения когнитивных возможностей [28].

В то же время развитие процесса демиелинизации при ПРС происходит в критические фазы созревания центральной нервной системы, поэтому у молодых пациентов РС вызывает более тяжелое поражение мозга, приводящее к большей скорости его атрофии и снижению его роста [38], что, по мнению ряда авторов, не компенсируется в достаточной степени возможным исчезновением Т2-поражений при последующей нейровизуализации и относительно низким количеством и скоростью развития гипоинтенсивных поражений. Это приводит к формированию более ранних когнитивных нарушений и более низкому возрасту наступления инвалидности. У пациентов в нашей когорте увеличение объема головного мозга замедлялось на фоне частых обострений и неэффективного лечения.

В крупном когортном исследовании OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques – Французский регистр рассеянного склероза) пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим РС 108 детей получали в качестве первого ПИТРС ВЭТ и 422 – УЭТ. Обе стратегии лечения снижали риск первого рецидива в первые 2 года, но эффект был выше при использовании ВЭТ по сравнению с УЭТ (8 % против 20 %), что подтвердилось через 5 лет наблюдения (41,3 % против 73,1 %). Более позитивный клинический исход у пациентов, получавших ВЭТ, был подтвержден по показателям магнитно-резонансной активности и ассоциировался с меньшей частотой смены лечения и лучшей переносимостью. Основными причинами прекращения лечения были отсутствие эффективности и непереносимость [37]. В нашей когорте частота прекращения лечения была более чем в 3 раза выше при лечении ПИТРС 1-й линии по сравнению с ПИТРС 2-й линии. В исследовании во Франции, включившем 78 детей с ПРС, при сравнении эффективности препаратов ИНФ-бета-1а и других ПИТРС (финголигод, терифлуномид, диметилфумарат, натализумаб, ритуксимаб, окрелизумаб и алемтузумаб) последние показали более высокую эффективность, чем ИНФ-бета-1а, в отношении среднегодовой частоты рецидивов (annual relapse rate, ARR), риска развития новых Т2-поражений на томограмме при хорошем профиле безопасности. Натализумаб оказался наиболее эффективным препаратом, снижая лучше всего ARR, частоту развития новых Т2-поражений и новых контрастположительных очагов [31]. Пациентам, получавшим в качестве ПИТРС 1-й линии ИНФ, в 77 % случаев понадобилась смена терапии, а пациентам, сразу получавшим более эффективные препараты, замена терапии потребовалась только в 15 % случаев. Польза от применения ПИТРС снижалась по мере увеличения инвалидизации на момент начала лечения, что подтверждает необходимость более ранней терапии детей с РС, чтобы предотвратить и отсрочить развитие инвалидности. Исследование

[19] показало эффективность и хорошую переносимость таких высокоэффективных ПИТРС, как ритуксимаб, окрелизумаб и натализумаб. Крайне важно описываемое протективное воздействие ВЭТ, в частности натализумаба [24], на когнитивные функции детей [23]. Немногочисленные исследования показывают, что как в когорте ПРС, так и у взрослых больных РС с началом в детском возрасте натализумаб и финголимод являются более эффективными противовоспалительными средствами, что оценивается по снижению частоты рецидивов у пациентов, которая минимальна у получающих натализумаб, и максимальна у получающих инъекционные формы ПИТРС 1-й линии [32]. А сравнительное исследование финголимодом и окрелизумаба [33] демонстрирует более высокую эффективность последнего, что проявляется отсутствием обострений и лучшей переносимостью окрелизумаба. В нашем исследовании у пациентов до 18 лет окрелизумаб и ритуксимаб во всех случаях были эффективны, финголимод был эффективен в 2 случаях из 6.

Для решения вопроса о выборе ПИТРС важно учитывать благоприятные и неблагоприятные предикторы исхода, влияющие на течение РС в каждом конкретном случае. Так, среди неблагоприятных факторов выделяются тяжелое первое обострение, с более высоким баллом EDSS при 1-й оценке и неполным восстановлением после пульс-терапии, короткая длительность 2 первых ремиссий, клинически манифестные поражения спинного мозга и т.д. [18].

О. Mirmosayyeb и соавт. выделили основные предикторы прогрессирования инвалидизации с переходом от рецидивирующе-ремиттирующего РС до вторично-прогрессирующего РС у детей и подростков на момент начала заболевания: более высокий балл по шкале EDSS, более молодой возраст, более короткий межприступный интервал и наличие клинически выраженных очагов в спинном мозге. При этом 14,6 % пациентов в среднем через 24,6 года от первых симптомов РС перешли из группы рецидивирующе-ремиттирующего РС в группу вторично-прогрессирующего РС [26]. Гораздо меньше данных по предикторам благоприятного исхода. Обобщая их, можно выделить нетяжелое первое обострение и длительную ремиссию после него [35]. В случаях наличия факторов неблагоприятного прогноза, особенно если их несколько, желательным будет назначение высокоэффективных ПИТРС, тогда как умеренно эффективные

ПИТРС, вероятно, будут контролировать заболевание, если больше данных, указывающих на благоприятное течение [21].

**Ограничения исследования.** Недостаточно данных по EDSS в различные периоды заболевания (они либо не указаны в истории заболевания, либо часто оценены некорректно, в том числе не всегда оценена зрительная функция), поэтому не представлен анализ динамики EDSS. Это усложнило анализ прогрессирования инвалидности в определенные периоды заболевания. Нет сравнения с группой пациентов, не получавших ПИТРС или получавших плацебо. В нашем исследовании малая когорта — 50 пациентов и 87 курсов терапии, что может быть недостаточно для статистически значимых выводов, особенно при анализе эффективности отдельных групп препаратов. Все пациенты были отобраны из одного медицинского центра, что ограничивает возможность обобщить результаты. Группы ПИТРС 1-й и 2-й линии различаются по размеру.

## Выводы

В нашем исследовании эффективность ПИТРС 1-й линии у пациентов с РС с дебютом в детском возрасте была в 5 раз ниже, чем ПИТРС 2-й линии. На фоне приема ПИТРС 1-й линии выраженные НЯ возникали почти в 4 раза чаще, чем на фоне приема ПИТРС 2-й линии. Частота прекращения лечения ПИТРС 1-й линии была более чем в 3 раза выше по сравнению с ПИТРС 2-й линии. Результаты исследования показали лучшую переносимость, а также приверженность лечению ПИТРС 2-й линии в нашей когорте пациентов, а также все еще довольно небольшое количество назначений ПИТРС 2-й линии. Несмотря на значительные ограничения нашего исследования, оно является попыткой показать преимущества высокоэффективных ПИТРС и необходимость их более раннего и частого назначения при РС для замедления прогрессирования инвалидности. Этому могли бы способствовать повышение доступности ПИТРС 2-й линии для детей и упрощение процедуры их назначения для врачей. Также актуально продолжать формулировать предикторы благоприятного и неблагоприятного течения РС с дебютом в детском возрасте. Лечение ПРС ПИТРС 1-й и 2-й линии продолжает обсуждаться, и требуются новые исследования для выявления оптимальной стратегии терапии с учетом эффективности и безопасности различных препаратов.



# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бембеева Р.Ц. Ранняя диагностика и лечение рассеянного склероза в детской практике (лекция). Детская больница 2010;4(42):62–8.  
Bembeeva R.Ts. Early diagnosis and treatment of multiple sclerosis in pediatric practice (lecture). Detskaya bolnitsa = Children's Hospital 2010;4(42):62–8. (In Russ.).
2. Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А. Рассеянный склероз у детей и подростков. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. DOI: 10.17116/jnevro201711722114  
Boyko A.N., Bykova O.V., Sivertseva S.A. Multiple sclerosis in children and adolescents. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711722114
3. Клинические рекомендации «Рассеянный склероз». Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1). Clinical guidelines "Multiple sclerosis". Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/739_1). (In Russ.).
4. Лебедев В.М. Педиатрический рассеянный склероз: особенности патогенеза, клинической и радиологической картины, современные подходы к диагностике и лечению. Неврологический вестник 2023;(3):40–54. DOI: 10.17816/nb508722  
Lebedev V.M. Pediatric multiple sclerosis: features of pathogenesis, clinical and radiological picture, modern approaches to diagnostics and treatment. Nevrologicheskiy vestnik = Neurological Bulletin 2023;(3):40–54. (In Russ.). DOI: 10.17816/nb508722
5. Arkar U., Vipotnik Vesnaver T. et al. Multiple sclerosis in a 4-year-old boy: A case report and literature review. Front Neurol 2024;15: 1359938. DOI: 10.3389/fneur.2024.1359938
6. Arnold D.L., Banwell B., Bar-Or A. et al. PARADIGMS Study Investigators. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91(5):483–92. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322138
7. Banwell B., Krupp L., Kennedy J. et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: A multinational observational study. Lancet Neurol 2007;6(9):773–81. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70196-5
8. Baroncini D., Ghezzi A., Guaschino C. et al. MS Study Group of the Italian Neurological Society. Long-term follow-up (up to 11 years) of an Italian pediatric MS cohort treated with natalizumab: A multicenter, observational study. Neurol Sci 2022;43(11):6415–23. DOI: 10.1007/s10072-022-06211-8
9. Benallegue N., Rollet F., Wiertelowski S. et al; OFSEP (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques) Investigators. Highly effective therapies as first-line treatment for pediatric-onset multiple sclerosis. JAMA Neurol 2024;81(3):273–82. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.5566
10. Buron M.D., Christensen J.R., Pontieri L. et al. Natalizumab treatment of multiple sclerosis – a Danish nationwide study with 13 years of follow-up. Mult Scler Relat Disord 2023;74:104713. DOI: 10.1016/j.msard.2023.104713
11. Chitnis T., Aaen G., Belman A. et al. US Network of Paediatric Multiple Sclerosis Centers. Improved relapse recovery in paediatric compared to adult multiple sclerosis. Brain 2020;143(9):2733–41. DOI: 10.1093/brain/awaa199
12. Chitnis T., Arnold D.L., Banwell B. et al. PARADIGMS Study Group. Trial of fingolimod *versus* interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. N Engl J Med 2018;379(11):1017–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1800149
13. Chitnis T., Arnold D.L., Quartier P. et al. Safety, efficacy, and tolerability of alemtuzumab in pediatric patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis: The LemKids study. Mult Scler 2025;31(1):23–35. DOI: 10.1177/13524585241295554
14. Chitnis T., Banwell B., Kappos L. et al. Teriflunomide in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis: Open-label extension of TERIKIDS. Mult Scler 2024;30(7):833–42. DOI: 10.1177/13524585241242050
15. Chitnis T., Banwell B., Kappos L. et al. TERIKIDS Investigators. Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): A multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2021;20(12):1001–011. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00364-1
16. Chitnis T., Tenenbaum S., Banwell B. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. Mult Scler 2012;18(1):116–27. DOI: 10.1177/1352458511430704
17. Deiva K., Huppke P., Banwell B. et al. Consistent control of disease activity with fingolimod *versus* IFN  $\beta$ -1a in paediatric-onset multiple sclerosis: Further insights from PARADIGMS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91(1):58–66. DOI: 10.1136/jnnp-2019-321124
18. De Meo E., Filippi M., Trojano M. et al. Comparing natural history of early and late onset pediatric multiple sclerosis. Ann Neurol 2022;91:483–95.
19. Ealsh R., Van Haren K. Effectiveness and safety of high-efficacy disease-modifying therapy in pediatric multiple sclerosis: A retrospective analysis at a single center. Neurology 2024;102. DOI: 10.1212/WNL.00000000000206701
20. Freedman M.S., Devonshire V., Duquette P. et al. Treatment optimization in multiple sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. Can J Neurol Sci 2020;47(4):437–55. DOI: 10.1017/cjn.2020.66
21. Ghezzi A. Old and new strategies in the treatment of pediatric multiple sclerosis: A personal view for a new treatment approach. Neurol Ther 2024;13(4):949–63. DOI: 10.1007/s40120-024-00633-6
22. Ghezzi A., Baroncini D., Zaffaroni M. et al. Pediatric *versus* adult MS: Similar or different? Mult Scler Demyelinating Disord 2017;2:5.
23. Johnen A., Elpers C., Riepl E. et al. Early effective treatment may protect from cognitive decline in paediatric multiple sclerosis. Eur J Paediatr Neurol 2019;23:783–91.
24. Kotulska K., Valeriani M., Mar S. et al. Ocrelizumab dose selection for treatment of pediatric relapsing-remitting multiple sclerosis: Pharmacokinetic, safety, and efficacy results from OPERETTA 1 (NCT04075266). Available at: <https://medically.roche.com/global/en/neuroscience/ectrims-2024/medical-material/ECTRIMS-2024-presentation-kotulska-ocrelizumab-dose-selection-for-treatment-pdf.html>.
25. Margoni M., Rinaldi F., Riccardi A. et al. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naive pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. J Neurol 2020;267:100–5.
26. Mirmosayeb O., Brand S., Barzegar M. et al. Clinical characteristics and disability progression of early- and late-onset multiple sclerosis compared to adult-onset multiple sclerosis. J Clin Med 2020;9(5): 1326. DOI: 10.3390/jcm9051326
27. Novartis Pharmaceuticals. A 2-year randomized, 3-arm, double-blind, non-inferiority study comparing the efficacy and safety of ofatumumab and siponimod *versus* fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis followed by an open-label extension (clinical trial registration NCT04926818; issue NCT04926818). 2024. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04926818>.
28. Portaccio E., Bellinva A., Razzolini L. et al. Long-term cognitive outcomes and socioprofessional attainment in people with multiple sclerosis with childhood onset. Neurology 2022;98:e1626–36.
29. Roche H.-L. A phase III multicenter, randomized, double-blind, double-dummy study to evaluate safety and efficacy of ocrelizumab in comparison with fingolimod in children and adolescents with relapsing-remitting multiple sclerosis (clinical trial registration



- NCT05123703; issue NCT05123703). 2024. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05123703>.
30. Sandesjö F, Tremlett H., Fink K. et al. Incidence rate and prevalence of pediatric-onset multiple sclerosis in Sweden: A population-based register study. *Eur J Neurol* 2024;31(5):e16253. DOI: 10.1111/ene.16253
  31. Saponaro A.C., Tully T., Maillart E. et al. KidBiosep cohort study. Treatments of paediatric multiple sclerosis: Efficacy and tolerance in a longitudinal follow-up study. *Eur J Paediatr Neurol* 2023;45:22–8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2023.05.001
  32. Spelman T., Simoneau G., Hyde R. et al. MSBase Investigators. Comparative effectiveness of natalizumab, fingolimod, and injectable therapies in pediatric-onset multiple sclerosis: A registry-based study. *Neurology* 2024;102(7):e208114. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208114. Erratum in: *Neurology* 2024;103(1):e209573. DOI: 10.1212/WNL.0000000000209573
  33. Spirek B., Brenton J.N. Safety and efficacy of fingolimod and ocrelizumab in pediatric patients with multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 2025;164:89–96. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.12.015
  34. Teleanu R.I., Niculescu A.G., Vladacenco O.A. et al. The state of the art of pediatric multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2023;24(9):8251. DOI: 10.3390/ijms24098251
  35. Usta N.C., Boz C., Terzi M. Early onset multiple sclerosis and the effect of disease onset age on neurological disability in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2023;224:107528. DOI: 10.1016/j.clineuro.2022.107528
  36. Vermersch P., Scaramozza M., Levin S. et al. Effect of dimethyl fumarate vs interferon  $\beta$ -1a in patients with pediatric-onset multiple sclerosis: The CONNECT randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022;5(9):e2230439. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.30439
  37. Walsh R., Chitnis T. Therapeutic advances in pediatric multiple sclerosis. *Children (Basel)* 2025;12(3):259. DOI: 10.3390/children12030259
  38. Weier K., Fonov V., Aubert-Broche B. et al. Impaired growth of the cerebellum in pediatric-onset acquired CNS demyelinating disease. *Mult Scler* 2016;22:1266–78.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Е.О. Овчинникова / E.O. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0009-0001-1864-2381>  
 А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>  
 М.В. Пантелеева / M.V. Panteleeva: <https://orcid.org/0000-0002-4099-8202>  
 А.А. Зубаненко / A.A. Zubanenko: <https://orcid.org/0000-0001-6953-5239>

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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 15 от 18.10.2023), все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patients' rights and principles of bioethics.** The study was approved by an independent ethics committee at the M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute (protocol No. 15 dated 18 October 2023), all patients and/or their legal representatives signed informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 21.04.2025. **Принята к публикации:** 21.05.2025. **Опубликована онлайн:** 31.07.2025.  
**Article submitted:** 21.04.2025. **Accepted for publication:** 21.05.2025. **Published online:** 31.07.2025.

# Применение зонисамида у детей с детским церебральным параличом и эпилепсией: обзор литературы и собственные данные

**М.Ю. Бобылова, К.С. Боровиков**

ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9

**Контакты:** Мария Юрьевна Бобылова [mariya\\_bobylova@mail.ru](mailto:mariya_bobylova@mail.ru)

Детский церебральный паралич (ДЦП) часто сочетается с эпилепсией и эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме. Некупированные эпилептические приступы при ДЦП ограничивают реабилитационные возможности, что усугубляет двигательный и когнитивный дефицит. Основные эпилептические синдромы у детей с ДЦП – фокальная эпилепсия со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме и структурная фокальная эпилепсия; основные типы приступов – фокальные моторные, билатеральные тонико-клонические, могут также отмечаться фебрильно-провоцируемые приступы. При ДЦП приступы часто имеют статусное течение, могут продолжаться более 30 мин и купироваться только в отделении реанимации. У одного пациента может сочетаться несколько типов приступов, включая эпилептический статус. Даже при отсутствии приступов выявляются изменения на электроэнцефалограмме как в виде региональной эпилептиформной активности, часто в структуре регионального продолженного замедления, так и имеющие форму доброкачественных эпилептиформных паттернов детства. В терапии эпилепсии при ДЦП рекомендованы вальпроаты, топирамат, леветирacetам, зонисамид, ламотриджин, этосуксимид, перампанел, вигабатрин, сультамид, руфинамид. Представляем обзор литературы и анализ собственных данных по применению зонисамида у пациентов с эпилепсией и ДЦП в возрасте от 6 до 17 лет.

**Ключевые слова:** зонисамид, эпилепсия у детей, фокальная эпилепсия со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства, роландические спайки, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства

**Для цитирования:** Бобылова М.Ю., Боровиков К.С. Применение зонисамида у детей с детским церебральным параличом и эпилепсией: обзор литературы и собственные данные. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):23–33.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-23-33>

## Use of zonisamide in children with cerebral palsy and epilepsy: literature review and own data

**M. Yu. Bobylova, K. S. Borovikov**

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

**Contacts:** Mariya Yuryevna Bobylova [mariya\\_bobylova@mail.ru](mailto:mariya_bobylova@mail.ru)

Cerebral palsy (CP) is often combined with epilepsy and epileptiform activity on the electroencephalogram. Uncontrolled epileptic seizures in CP limit rehabilitation opportunities, which aggravates motor and cognitive deficits. The main epileptic syndromes in children with CP are focal epilepsy with structural changes in the brain and benign epileptiform patterns of childhood on the electroencephalogram and structural focal epilepsy; the main types of seizures are focal motor, bilateral tonic-clonic, febrile-provoked seizures may also be observed. In CP, seizures often have a status course, can last more than 30 minutes and are stopped only in the intensive care unit. One patient may have several types of seizures, including epileptic status. Even in the absence of seizures, changes in the electroencephalogram are detected both in the form of regional epileptiform activity, often in the structure of regional prolonged slowing, and in the form of benign epileptiform patterns of childhood. Valproates, topiramate, levetiracetam, zonisamide, lamotrigine, ethosuximide,

perampanel, vigabatrin, sultiame, rufinamide are recommended in the treatment of epilepsy in CP. We present a literature review and analysis of our own data on the use of zonisamide in patients with epilepsy and CP aged 6 to 17 years.

**Keywords:** zonisamide, childhood epilepsy, focal epilepsy with structural changes in the brain and benign epileptiform patterns of childhood, rolandic spikes, benign epileptiform patterns of childhood

**For citation:** Bobylova M.Yu., Borovikov K.S. Use of zonisamide in children with cerebral palsy and epilepsy: literature review and own data. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):23–33. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-23-33>

## Введение

Детский церебральный паралич (синоним: церебральный паралич) (ДЦП) встречается с одинаковой частотой в разных странах, составляющей примерно 2 случая на 1 тыс. человек в общей популяции. Лица мужского пола болеют в 2 раза в чаще (67 %), чем лица женского пола (33 %) [2, 8]. ДЦП занимает 1-е место в структуре детской неврологической инвалидности [20, 21] и нередко сочетается с эпилепсией и эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [5] в связи со сходными этиологическими факторами, такими как гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (69 %), внутриутробные инфекции (9 %), пороки развития головного мозга (7 %) [26, 27].

Эпилепсия встречается примерно у 50 % детей с ДЦП. Частота эпилепсии зависит непосредственно от формы ДЦП [23, 26, 27]. По данным Т.Т. Батышевой (2019), средняя частота случаев эпилепсии при ДЦП составляет 15–60 %. Максимальная частота эпилепсии (80 %) отмечается при спастическом тетрапарезе (двойная гемиплегия) и гемипаретической форме, минимальная — при спастической диплегии. Возраст дебюта эпилепсии также зависит от формы ДЦП: с 3 мес жизни эпилепсия дебютирует при спастическом тетрапарезе, с 8 мес — при гемипарезе, с 2 лет — при спастической диплегии, с 3–4 лет — при гиперкинетической форме [3].

Эпилепсия у детей с ДЦП ограничивает реабилитационные возможности, что в дальнейшем усугубляет степень тяжести двигательных и интеллектуальных нарушений. При появлении эпилептических приступов на первый план выступает подбор антиэпилептических препаратов (АЭП) [18], приостанавливается проведение реабилитационных процедур или они становятся менее эффективными. Исключаются методы физиолечения (в частности электро- и магнитопроцедуры), применение ноотропных препаратов, а нередко и массажа [6, 12].

Отечественные клинические рекомендации однозначно ограничивают спектр реабилитации при эпилепсии до достижения минимальной ремиссии по приступам в течение 6 мес [3]. В отличие от российских, зарубежные публикации не ограничивают ре-

билитацию при ДЦП, если пациенту подобраны АЭП для эффективного контроля над приступами [22].

Существует еще одна проблема — гипердиагностика эпилепсии при ДЦП, тенденция к запрещению реабилитации при недоказанном наличии приступов. Причина этого кроется в трудности дифференциального диагноза эпилептических приступов и дистонических атак. Часто их невозможно отличить только по клиническим проявлениям у детей с тяжелыми двигательными нарушениями (прежде всего спастические и гиперкинетические формы уровня GFMCS-5, в меньшей степени — остальные уровни) без фиксации событий при видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге. Результатом ошибочного диагноза, когда дистонические атаки или другие неэпилептические пароксизмальные состояния диагностируются как эпилептические приступы, является назначение ненужного в данном случае противосудорожного лечения [13]. Однако во многих регионах по экономическим соображениям ограничен охват видеоэлектроэнцефалографическим мониторингом контингента пациентов с ДЦП.

У детей с ДЦП преимущественно отмечаются билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом (до 50 % случаев), фокальные моторные приступы, атипичные абсансы, тонические приступы, эпилептические спазмы, фебрильные приступы. На ЭЭГ при эпилепсии у детей с ДЦП выявляется региональная или мультирегиональная эпилептиформная активность (60 % случаев) [7].

У детей с ДЦП и эпилепсией более выражены когнитивные нарушения, чем при ДЦП без эпилепсии [1, 11]. Степень тяжести умственной отсталости зависит от формы ДЦП и наличия эпилепсии. По нашим данным, умственная отсталость при сочетании ДЦП и эпилепсии встречается в 90 % случаев. В частности, при гемипаретической форме ДЦП без эпилепсии умственная отсталость диагностирована у 37,5 % пациентов, а при гемипаретической форме ДЦП с эпилепсией — у 88,2 % пациентов. У 100 % включенных в исследование при проведении электроэнцефалографического исследования регистрировалась региональная эпилептиформная активность, которая одновременно вовлекала от 1 до 3 соседних областей одного

полушария, отмечались различные варианты распространения: диффузные разряды (6,25 %), латерализованные разряды (5 %) и билатерально-синхронные разряды (1,25 %). Выявлено преобладание региональной эпилептиформной активности в задних отделах (теменно-затылочные и затылочные области) у 45 (56,2 %) пациентов в возрасте от 2 до 5 лет. Эпилептиформная активность, соответствующая по морфологии доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД), зарегистрирована у 30 (37,5 %) детей [6].

По данным Г.В. Кузьмича (2014), для детей с ДЦП характерны диффузные изменения биоэлектрической активности, задержка коркового электрогенеза. Даже при отсутствии приступов изменения на ЭЭГ в виде региональной эпилептиформной активности выявляются у 30 % пациентов. При этом эпилептиформная активность может встречаться в структуре регионального продолженного замедления или иметь форму ДЭПД. Интериктальная эпилептиформная активность может быть региональной или мультирегиональной в 60 % случаев. В остальных случаях отмечается сочетание с диффузными и билатерально-синхронными разрядами [10].

В исследовании Е.Д. Белоусовой (2004) перечислены неблагоприятные факторы, влияющие на развитие эпилепсии при ДЦП. К ним относятся, в частности, неонатальные судороги в анамнезе и дебют эпилепсии до 1 года [5].

С ДЦП, как правило, сочетаются 2 эпилептических синдрома: структурная фокальная эпилепсия и фокальная эпилепсия со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме (ФЭДСИМ-ДЭПД). Эти 2 формы эпилепсии важно различать у детей с ДЦП, так как они имеют различные методы лечения и прогноз [7, 15].

**Структурная фокальная эпилепсия (G40.2).** Возраст дебюта приступов вариабелен. Клиническая картина зависит от локализации эпилептогенного очага. Проявляется соответствующими фокальными (лобными, височными, из дополнительной моторной дольки, теменными, затылочными) и билатеральными тоникоклоническими приступами. При нейровизуализации выявляются структурные изменения в соответствующей области мозга. На ЭЭГ регистрируется региональная пик-волновая активность или региональное замедление. Региональная эпилептиформная активность регистрируется в структуре регионального замедления. По частоте 1-е место среди фокальных эпилепсий занимает височная (44 %), далее в порядке убывания: лобная (24 %), мультифокальная (21 %), затылочная (10 %), теменная (1 %). У детей нередко встречается вторичная билатеральная синхронизация, которая приводит к тому, что фокальные приступы протекают как генерализованные (псевдогенерализованные при-

ступы). Вторичная билатеральная синхронизация чаще развивается при лобной и мультифокальной эпилепсии, но также встречается при затылочной форме. Клинически вторичная билатеральная синхронизация сочетается со снижением интеллекта и аутистическим регрессом [14].

**Фокальная эпилепсия со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме (G40.8).** Данный эпилептический синдром впервые описал К.Ю. Мухин со своими учениками. Это форма фокальной эпилепсии, ассоциированная с эпилептиформной активностью по типу ДЭПД на ЭЭГ, у детей с органическим поражением головного мозга. Данная группа пациентов имеет четко очерченные клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные критерии, ответ на терапию АЭП и прогноз, характеризующийся благоприятным течением эпилепсии, но с тяжелыми неврологическими нарушениями. ФЭДСИМ-ДЭПД занимает промежуточное положение между структурной и возрастзависимой фокальной эпилепсией. В современной классификации 2022 г. синдром мог бы занять позицию в группе энцефалопатий развития и эпилептических структурного генеза. При электроэнцефалографии у этих пациентов выявляются ДЭПД [16], которые с частотой 1,4–5,0 % встречаются в общей детской популяции. Данные графоэлементы имеют синонимы «доброкачественные эпилептиформные разряды детства», «доброкачественные эпилептиформные нарушения детства», их терминология дискуссионна и окончательно не определена эпилептологическим сообществом. В настоящее время их предпочтительно называть роландическими спайками, однако в данной статье в честь автора синдрома мы употребляем термин «доброкачественные эпилептиформные паттерны детства». ДЭПД выявляются у 48 % пациентов с ДЦП. ФЭДСИМ-ДЭПД – полиэтиологическое состояние, в основе которого лежат 2 основных механизма: сочетание генетически детерминированного нарушения созревания мозга во внутриутробном периоде и экзогенного поражения белого вещества и обоих таламусов. Роландические спайки на ЭЭГ являются маркером незрелости белого вещества [11], и по мере созревания наблюдается постепенное исчезновение данных паттернов (самокупирование).

По данным К.С. Боровикова (2017), при ФЭДСИМ-ДЭПД не наблюдается полной корреляции клинических, электроэнцефалографических и нейровизуализационных критериев, в большинстве случаев можно достигнуть ремиссии, а ДЭПД блокируются с наступлением пубертатного периода. В исследование К.С. Боровикова были включены 61 пациент с ФЭДСИМ-ДЭПД (27 – женского пола и 34 – мужского) в возрасте от 3 до 22 лет (средний возраст – 11,64 года) и 94 пациента с диагнозом

структурной фокальной эпилепсии (44 — женского пола и 50 — мужского), средний возраст пациентов — 10,7 года. При ФЭДСИМ-ДЭПД очаговые неврологические симптомы диагностировались в 93,4 %, снижение интеллекта — в 65,6 %, отягощенный перинатальный анамнез — в 86,9 % случаев. Дебют приступов отмечался в широком возрастном диапазоне. Самое раннее возникновение приступов наблюдалось у пациента в 1-е сутки жизни, наиболее поздний возраст начала эпилепсии — 11 лет. После 11 лет приступы не дебютировали. В дебюте ФЭДСИМ-ДЭПД отмечались разные типы приступов, при этом чаще других встречались затылочные (26,2 %), билатеральные тонико-клонические (24,6 %) и фокальные моторные клонические приступы (24,6 %). В течение всего заболевания ФЭДСИМ-ДЭПД чаще встречались билатеральные тонико-клонические (40,9 %), затылочные (39,3 %), фокальные моторные клонические приступы (37,7 %). При этом у большинства пациентов в течение заболевания отмечалось несколько типов приступов: сочетание 2 типов приступов имело место в 32,79 %, сочетание 3 типов приступов — в 16,39 %, сочетание 4 типов приступов — в 9,84 % случаев. У 85,3 % пациентов приступы были связаны со сном, возникали при засыпании и пробуждении. Распределение по частоте приступов при ФЭДСИМ-ДЭПД: приступы возникали несколько раз в месяц у 8,2 % пациентов, несколько раз в год — у 31,2 %, единичные приступы отмечены у 22,9 % пациентов. Продолжительность приступов у больных ФЭДСИМ-ДЭПД чаще превышала 10 мин и более (42,6 % случаев); от 4 до 9 мин — 11,5 %, от 1 до 3 мин — у 26,2 % пациентов. Короткие приступы продолжительностью менее 1 мин у больных ФЭДСИМ-ДЭПД возникали в 19,7 % случаев. По данным электроэнцефалографических исследований при ФЭДСИМ-ДЭПД у 100 % пациентов отмечались ДЭПД во сне. Число независимых фокусов эпилептиформной активности было следующим: 1 фокус эпилептиформной активности выявлен у 19 (31,1 %) пациентов, 2 фокуса — у 22 (36,1 %), 3 и более фокусов (мультирегиональная эпилептиформная активность) — у 20 (32,8 %) пациентов. Билатеральное распространение отмечено у 70,5 % пациентов. Диффузные разряды в этой группе были выявлены у 26,2 % пациентов. У всех пациентов (100 %) с ФЭДСИМ-ДЭПД при нейровизуализации обнаружены изменения, образовавшиеся в результате дизонтогенеза либо перинатальной патологии. Наиболее часто выявлялись кистозные изменения (34,4 % случаев), лейкомаляция (32,8 %), атрофия коры больших полушарий (31,2 %), вентрикуломегалия и расширение субарахноидальных пространств (27,9 %). К.С. Боровиков исследовал взаимосвязь 4 основных параметров расположения очага (сторонности): 1) по данным неврологического осмотра; 2) по семиологии приступов; 3) по данным электроэнцефалографии; 4) по резуль-

татам нейровизуализации. Полная клинико-электро-нейровизуализационная корреляция была выявлена у 9,8 % больных, полное отсутствие корреляции отмечалось в 37,7 % случаев, что исключает структурный характер эпилепсии при ФЭДСИМ-ДЭПД. Клиническая ремиссия (отсутствие приступов) длительностью более 1 года отмечалась в 90,2 % случаев, электроэнцефалографическая ремиссия (отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ) у пациентов с ФЭДСИМ-ДЭПД — в 21,3 %. Все пациенты получали антиэпилептическую терапию: монотерапию — 26,2 %, дуотерапию — 55,7 %, политерапию (одновременно более 2 препаратов) — 18,1 %. Для диагностики синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД необходимы тщательный сбор анамнеза (особенно перинатального), неврологический осмотр, проведение продолженного видеоэлектроэнцефалографического мониторинга с обязательным включением сна, магнитно-резонансной томографии головного мозга. Несмотря на наличие локальных нарушений на томограмме, ремиссии приступов удастся достичь в 90,2 % случаев. Параллельно с лечением эпилепсии у больных ФЭДСИМ-ДЭПД следует проводить коррекцию сочетанной патологии: когнитивных и двигательных нарушений [7].

На основании результатов исследований К.Ю. Мухин (2023) выдвинул гипотезу: ФЭДСИМ-ДЭПД — это не простое сосуществование возрастзависимой и структурной фокальной эпилепсии, а особый синдром, имеющий «доброкачественный» прогноз по течению эпилепсии и тяжелый — по двигательным и когнитивным функциям. Двигательные нарушения не прогрессируют, а интеллектуальные и психические расстройства нарастают в результате частых приступов и высокого индекса эпилептиформной активности с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (проявления эпилептической энцефалопатии). Эпилепсия и ДЭПД на ЭЭГ при ФЭДСИМ-ДЭПД обусловлены патологией белого вещества.

В терапии ФЭДСИМ-ДЭПД рекомендованы вальпроаты, топирамат, леветирацетам, зонисамид, ламотриджин, этосуксимид, перампанел, вигабатрин, сультиам, руфинамид. Стартовая терапия — вальпроат в дозе 15–40 мг/кг/сут в 2 приема, возможно применение максимальной дозы в вечернее время. Вальпроаты высокоэффективны в лечении ФЭДСИМ-ДЭПД как при фокальных, так и при псевдогенерализованных приступах. Препарат второго выбора — топирамат (3–6 мг/кг/сут двукратно). В большинстве случаев применяется комбинированная терапия: вальпроат/леветирацетам (20–60 мг/кг/сут) в сочетании с топираматом или зонисамидом (3–10 мг/кг/сут однократно у детей 6 лет и старше), этосуксимидом, сультиамом. Следует помнить, что этосуксимид в монотерапии может агgravировать билатеральные тонико-клонические приступы, а сультиам эффективен в отношении ДЭПД



**Диагностические критерии синдрома ФЭДСИМ-ДЭПД (К.Ю. Мухин, 2023):**

1. Преобладание пациентов мужского пола.
2. Дебют эпилептических приступов в возрасте до 11 лет с максимумом в первые 6 лет (82,9 %) с 2 пиками: в первые 2 года жизни и в период от 4 до 6 лет. Возможен дебют с инфантильных эпилептических спазмов.
3. Преобладание фокальных моторных приступов (гемифациальные, брахиофациальные, гемиклонические), фокальных приступов, исходящих из затылочной коры (зрительные галлюцинации, версивные приступы, приступы обмякания) и билатеральных тонико-клонических приступов.
4. Возможно сочетание фокальных и псевдогенерализованных приступов (эпилептические спазмы, негативный миоклонус, атипичные абсансы).
5. Приуроченность фокальных приступов ко сну (возникновение при пробуждении и засыпании).
6. Неврологический дефицит у большинства пациентов, включающий двигательные и когнитивные нарушения; нередко наличие ДЦП.
7. Фоновая активность ЭЭГ: характерно тета-замедление основной активности на фоне повышенного индекса диффузной бета-активности.
8. Наличие на ЭЭГ, преимущественно в лобно-центрально-височных и/или в затылочных отведениях, специфического электроэнцефалографического паттерна – ДЭПД (роландических спайков), которые чаще возникают мультирегионально и диффузно с нарастанием в фазу медленного сна.
9. При нейровизуализации выявляются признаки перинатального поражения головного мозга, преимущественно гипоксически-ишемического генеза, поражение белого вещества (лейкопатия).
10. Частота ремиссии эпилептических приступов превышает 90 % случаев; эпилептиформная активность на ЭЭГ также блокируется. Неврологические нарушения остаются неизменными. Высокая частота ремиссии при синдроме ФЭДСИМ-ДЭПД принципиально отличает его от «классической» структурной фокальной эпилепсии, при которой ремиссия достигается примерно в 50 % случаев.

**Отличие роландических спайков (ДЭПД) при ФЭДСИМ-ДЭПД от других ДЭПД-ассоциированных состояний (К.Ю. Мухин, 2023):**

- локализуются в строго определенных отведениях при многократных записях (отсутствует «шифт»);
- обычно регистрируются в структуре регионального замедления;
- имеют более «медленную», растянутую форму;
- реверсия фазы при ФЭДСИМ-ДЭПД встречается реже, чем при фокальных возрастзависимых эпилепсиях;
- часто локализуются в затылочных отведениях;
- сочетаются с диффузной пик-волновой активностью, в том числе в виде продолженных разрядов;
- при неврологических нарушениях у детей могут не сопровождаться приступами.

на ЭЭГ, но монотерапия сульгиамом может не сдерживать приступы, поэтому сульгиам рекомендован в сочетании с вальпроатом.

С осторожностью применяют при ФЭДСИМ-ДЭПД блокаторы натриевых каналов, особенно карбамазепин и окскарбазепин. У детей до 8 лет они могут приводить к аггравации приступов и эпилептиформных ДЭПД на ЭЭГ. Но, учитывая «структурный компонент», комбинация вальпроата с карбамазепином или окскарбазепином в небольших и средних дозах может быть весьма эффективной у некоторых пациентов [14].

Представляем собственные клинические данные по применению зонисамида при ДЦП.

**Клинические данные по применению зонисамида при ДЦП в Институте детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки**

Проанализированы данные 432 пациентов с ДЦП и эпилепсией. Эпилепсия чаще отмечена при спастическом тетрапарезе, спастической диплегии, несколько реже — при гемипаретических формах и относительно редко — при гиперкинетической и атактической формах ДЦП. Взаимосвязь со степенью тяжести достоверно не прослеживается, так как приступы дебютируют с одинаковой частотой и при GFMCS-1, и при GMFCS-5. Однако, по нашим данным, чем тяжелее уровень двигательных нарушений, тем сложнее достичь

ремиссии. Так, при GFMCS-1 свобода от приступов часто достигается при назначении стартовой терапии, а при GFMCS-5 чаще приходится прибегать к политерапии, и в целом отмечается фармакорезистентное течение эпилепсии с приступами статусного течения. Также очевидна взаимосвязь индекса эпилептиформной активности по типу роландических спайков во сне со сформированной речевой коммуникацией: из 432 пациентов коммуникативная функция речи сформирована у 140 детей (у всех индекс эпилептиформной активности был менее 50 %).

Долевое соотношение эпилептических синдромов в нашей группе было следующим: ФЭДСИМ-ДЭПД диагностирована у 200 детей, синдром инфантильных эпилептических спазмов в ремиссии с трансформацией в ФЭДСИМ-ДЭПД — у 32, структурная фокальная эпилепсия — у 194, структурный вариант синдрома Леннокса—Гасто — у 6.

Наиболее эффективные подходы к терапии представлены в табл. 1. Все дети получали терапию согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации. У 126 детей с ДЦП и ФЭДСИМ-ДЭПД медикаментозное лечение не назначалось, учитывая такие факторы, как: 1) желание родителей; 2) единственный фокальный приступ; 3) низкий индекс эпилептиформной активности на ЭЭГ во сне. Чаще всего применялся вальпроат — у 120 детей (в монотерапии — у 44 пациентов, в комбинации — у 76), на 2-м месте по частоте применения был леветирацетам — у 73 детей (в монотерапии — у 33 пациентов и в комбинации — у 40), на 3-м месте — топирамат — у 60 пациентов (в монотерапии — у 50 пациентов и в комбинации — у 10). Среди пациентов, получавших дуотерапию, эффективными были комбинации вальпроата или леветирацетама с зонисамидом — у 53 пациентов, с перампанелом —

у 26 пациентов, а также комбинация вальпроата с бензодиазепинами (23 пациента) (табл. 2). Эффект сультама отмечен у 6 пациентов. Также применялись другие АЭП (ламотриджин — у 7 пациентов, окскарбазепин — у 9, карбамазепин — у 6, фенобарбитал — у 6, этосуксимид в комбинации с вальпроатом или леветирацетамом — у 6, вигабатрин — у 6, руфинамид — у 6). У 20 пациентов с фармакорезистентностью применялась гормонотерапия (гидрокортизон и преднизолон).

Отдельно мы проанализировали группу пациентов, получавших зонисамид, включавшую 53 пациента с ДЦП и эпилепсией (21 девочка и 32 мальчика). Возраст пациентов — от 6 до 17 лет, средний возраст — 10,09 года, средняя масса тела — 25,73 кг. Все пациенты находились под нашим наблюдением в течение последних 5 лет. Пациентам были установлены следующие диагнозы: ФЭДСИМ-ДЭПД — 26 пациентов, структурная фокальная эпилепсия — 24 пациента, синдром инфантильных эпилептических спазмов/синдром Леннокса—Гасто — 3 пациента. Сопутствующие заболевания: ДЦП — 49 пациентов (GMFCS-1 — 2 пациента, GMFCS-2 — 12, GMFCS-3 — 6, GMFCS-4 — 9, GMFCS-5 — 35), шунтированная гидроцефалия — 12, умственная отсталость (речевая коммуникация не сформирована) — 37, аутизм — 16. У некоторых пациентов ДЦП сочетался с шунтированной гидроцефалией.

Семиология приступов (у некоторых пациентов отмечалось несколько типов приступов): билатеральные тонико-клонические — 45, фокальные моторные и сенсорные — 44, эпилептические спазмы — 13, тонические — 7, атипичные абсансы — 2, миоклонические — 1.

Эпилептиформная активность на ЭЭГ: мультирегиональные роландические спайки — 45, региональные роландические спайки — 7. Локализация фокусов: лоб-

Таблица 1. Антиэпилептические препараты, применяемые у детей с детским церебральным параличом и эпилепсией, n  
Table 1. Antiepileptic drugs used in children with cerebral palsy and epilepsy, n

Препарат Drug	Монотерапия Monotherapy	Политерапия Polytherapy
Вальпроевая кислота (n = 120) Valproic acid (n = 120)	44	76
Леветирацетам (n = 73) Levetiracetam (n = 73)	33	40
Топирамат (n = 60) Topiramate (n = 60)	50	10
Зонисамид (n = 53) Zonisamide (n = 53)	—	53

**Таблица 2.** Наиболее частые комбинации антиэпилептических препаратов у пациентов с детским церебральным параличом и эпилепсией  
**Table 2.** The most common combinations of antiepileptic drugs in patients with cerebral palsy and epilepsy

Комбинация Combination	Число пациентов, n Number of patients, n
Вальпроевая кислота и/или леветирацетам + зонисамид Valproic acid and/or levetiracetam + zonisamide	53
Вальпроевая кислота и/или леветирацетам + перампанел Valproic acid and/or levetiracetam + perampanel	26
Вальпроевая кислота + бензодиазепин Valproic acid + benzodiazepine	23
Другие комбинации антиэпилептических препаратов* Other combinations of antiepileptic drugs*	40
Гормонотерапия Hormone therapy	20

\*Другие комбинации: с окскарбазепином, карбамазепином, ламотриджином, вигабатрином, сультиамом, руфинамидом, этосуксимидом, фенобарбиталом.

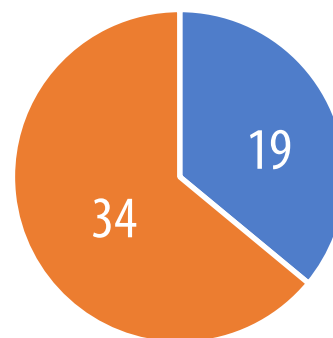
\*Other combinations: with oxcarbazepine, carbamazepine, lamotrigine, vigabatrin, sultiame, rufinamide, ethosuximide, phenobarbital.

но-центральная – 23, височная – 3, затылочная – 19; вторичная билатеральная синхронизация – 23, спайк-волновая активация во сне – 7.

Данные нейровизуализации: кистозные изменения – 27, перивентрикулярная лейкомаляция – 15, врожденные пороки развития (фокальные кортикальные дисплазии, полимикрогирии) – 3, корково-подкорковая атрофия – 4.

Эффективность более 50 % и удержание на терапии зонисамидом отмечены у 34 пациентов из 53, эффективность менее 50 % – у 19 пациентов (рис. 1). Фармакологический анамнез включал прием от 2 до 8 АЭП (в среднем – 5,3), в том числе гидрокортизон (15 пациентов). Зонегран назначался 2-м препаратом в 7 случаях, из них в 5 случаях достигнута ремиссия (эффективность раннего назначения дополнительной терапии). Оценивались следующие параметры эффективности терапии: 1) ремиссия более 3 лет; 2) ремиссия 1–3 года с последующим рецидивом; 3) урежение приступов; 4) улучшение параметров ЭЭГ; 5) эффект менее 50 %.

Эффективные сочетания зонисамида с другими АЭП представлены в табл. 3. Зонисамид назначался в качестве дополнительной терапии, средняя доза – 5 мг/кг/сут (пределы: 3–8 мг/кг/сут). Эффективные комбинации зонисамида: с леветирацетамом – 13 пациентов, с вальпроатом – 24 пациента, с вальпроатом и леветирацетамом – 2 пациента, с окскарбазепином – 3 пациента, с другими АЭП (карбамазепин, вигабатрин, клоназепам, клобазам, фенобарбитал, этосуксимид, перампанел, руфинамид) – 11 пациентов. Замена топирамата на зонисамид проведена у 6 пациентов.



**Рис. 1.** Эффективность зонисамида (n = 53)

**Fig. 1.** Efficacy of zonisamide (n = 53)

Таким образом, портрет пациента с ДЦП и эпилепсией при старте терапии с эффективностью зонисамида выглядит следующим образом:

- возраст – любой;
- масса тела – 20–30 кг;
- зонисамид хронологически назначается 2-м или 3-м дополнительным препаратом (эффективность ранней дополнительной терапии);
- магнитно-резонансная томография: кистозные изменения (часто как при гемипарезах), сочетание с шунтированной гидроцефалией;
- приступы: фокальные моторные, спазмы, билатеральные тонико-клонические;

**Таблица 3.** Сопутствующая терапия: максимальный эффект при комбинации с зонисамидом

**Table 3.** Concomitant therapy: maximum effect when combined with zonisamide

Комбинация Combination	Число пациентов, n Number of patients, n
Леветирацетам + зонисамид Levetiracetam + zonisamide	13
Вальпроевая кислота + зонисамид Valproic acid + zonisamide	24
Вальпроевая кислота + леветирацетам + зонисамид Valproic acid + levetiracetam + zonisamide	2
Окскарбазепин + зонисамид Oxcarbazepine + zonisamide	3
Другие комбинации: зонисамид + карбамазепин/вигабатрин/клоназепам/клобазам/фенобарбитал/этосуксимид/перампанел/руфинамид Other combinations: zonisamide + carbamazepine/vigabatrin/clonazepam/clobazam/phenobarbital/ethosuximide/perampamel/rufinamide	11
Замена топирамата на зонисамид Replacing topiramate with zonisamide	6

- ЭЭГ: мультирегиональная/региональная эпилептиформная активность.

В российских клинических рекомендациях [9] зонисамид у детей 6 лет и старше с фокальными эпилептическими приступами (с вторичной генерализацией или без нее) рекомендован в качестве дополнительного препарата с целью лечения эпилепсии. Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).

Зонисамид обладает полимодальным механизмом действия: ингибирует потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы Т-типа, а также пресинаптическое высвобождение глутамата, усиливает функцию гамма-аминомасляной кислоты. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы (исследование 312, R. Guerrini, 2014) зонисамид назначался в качестве дополнительной терапии фокальной эпилепсии у детей 6–17 лет ( $n = 207$ , рандомизация 1:1). Авторы пришли к выводу о том, что добавление зонисамида ( $n = 107$ ) в целевой дозе 8 мг/кг/сут было достоверно более эффективным, чем добавление плацебо ( $n = 100$ ), у детей, страдавших фокальной эпилепсией и получавших стабильный режим терапии 1 или 2 АЭП. Зонисамид в качестве дополнительной терапии эффективен и хорошо переносится у детей с фокальной эпилепсией. В течение 12-недельного поддерживающего периода в группе зонисамида свобода от приступов была достигнута у 14 % пациентов, снижение частоты приступов на 75 % и более – у 27 %, снижение частоты приступов на 50 % и более – у 50 %. Общая частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставима

в группах зонисамида и плацебо, большинство из них были легкой и средней степени тяжести (головная боль, снижение аппетита, снижение массы тела, сонливость – наиболее частые НЯ в обеих группах). Других (ранее не описанных) НЯ не отмечалось. Снижение массы тела наблюдалось у 4,7 и 3 % пациентов в группе зонисамида и плацебо соответственно, и ни один пациент не прекратил лечение по этой причине. Среди НЯ можно отметить головную боль (7 случаев в группе плацебо и в группе зонисамида), назофарингит (9 случаев в группе плацебо и 6 случаев в группе зонисамида), снижение аппетита и массы тела (у 4 и 3 пациентов соответственно в группе плацебо и у 7 и 5 пациентов в группе зонисамида) [25].

В публикации О.Л. Бадаляна и соавт. проведен ретроспективный анализ применения зонисамида у 64 детей (28 девочек и 36 мальчиков) с ДЦП и структурной фокальной эпилепсией. Дети получали зонисамид (Зонегран) в дозе 6–8 мг/кг/сут в течение 6 мес и более. Зонисамид показал эффективность при структурных фокальных эпилепсиях с разными типами приступов, когда другие АЭП оказывались неэффективны. Через 12 мес эффективность терапии зонисамидом в качестве дополнительного препарата превышала 60 %, через 3 года эффект сохранялся более чем у 51 % пациентов, что демонстрирует длительное удержание на терапии. Максимальная эффективность терапии была достигнута в дуотерапии зонисамидом (Зонегран) в сочетании с леветирацетамом. В целом терапия зонисамидом (Зонегран) хорошо переносилась. Выраженность НЯ уменьшалась с каждым месяцем терапии зонисамидом.

При этом не отмечено повышения активности печеночных трансаминаз, уровня оксалатов в моче, угнетения когнитивных функций и нарушений сердечной проводимости. Зонисамид продемонстрировал высокую эффективность и переносимость в качестве дополнительной терапии у детей и подростков с ДЦП в возрасте 6–17 лет с рефрактерными формами структурной фокальной эпилепсии [4].

По данным В.Е. Gidal и соавт. (2024), зонисамид отличают высокая биодоступность (100 %), быстрое всасывание, достижение пиковой концентрации за 2–4 ч, длительный период полувыведения (60 ч), за счет которого препарат можно принимать 1 раз в сутки (удобный режим дозирования повышает комплаентность пациентов). Помимо этого зонисамид не обладает ингибирующим действием на цитохром P450 печени, не оказывает влияния на метаболизм пероральных контрацептивов и других препаратов [24].

О.А. Рахманина и соавт. (2019) провели сравнительный анализ терапии пациентов с разными формами эпилепсии, получавших зонисамид и топирамат в моно- и комбинированной терапии. Не отмечено значимых различий в эффективности зонисаида и топирамата. Эффективность при структурных фокальных эпилепсиях также была сопоставима (отсутствие приступов отмечено у 54,6 % пациентов в группе зонисаида и у 45,5 % – в группе топирамата). При сопоставимой эффективности зонисамид назначался пациентам позднее (в среднем 5-м препаратом, топирамат – 3-м АЭП). Побочные эффекты зонисаида зарегистрированы у 27,8 % пациентов, побочные эффекты топирамата – у 38,9 % ( $p = 0,480$ ). Отмечены различия во влиянии данных препаратов на когнитивные функции. Зонисамид имеет хорошую переносимость, оказывая меньшее влияние на когнитивные функции у детей, чем топирамат [19].

Зонисамид выпускается в капсулах по 25, 50 и 100 мг. Средние дозы для взрослых – 200–400 мг/сут, средние дозы у детей – от 3–6 до 8 мг/кг/сут. Титрация дозы обязательна: у детей начинают с 12,5–25,0 мг/сут, увеличивая на эту же дозу 1 раз в неделю; у взрослых – с 50 мг/сут, увеличивая на 50 мг 1 раз в 1–2 нед.

При дополнительной терапии у взрослых титрация зависит от совместного приема с индукторами ферментов печени: на 1-й и 2-й неделе доза увеличивается на 50 мг, далее – на 100 мг. При монотерапии у взрослых возможна титрация по 100 мг в неделю. Для пациентов с нарушением глотания, в том числе с гастростомой или назогастральным питанием, пероральную форму зонисаида можно смешивать с альтернативными жидкими составами [17].

## Выводы

Успех в лечении фокальных эпилепсий зависит от точного топического диагноза, формы эпилепсии и длительности приема препарата (накопительный эффект). При комбинированной терапии следует избегать сочетания препаратов с перекрывающимися профилями токсичности. Длительный период полувыведения зонисаида и режим дозирования 1 раз в сутки способствуют улучшению соблюдения режима лечения по сравнению с другими АЭП с более частым приемом. Зонисамид хорошо переносится и имеет управляемые НЯ. Множественные механизмы действия позволяют комбинировать его с различными АЭП, повышая эффективность терапии и снижая частоту приступов. При назначении зонисаида в качестве 1-го дополнительного препарата эффективность оказалась выше, чем при его назначении 2-м и 3-м дополнительным препаратом (эффективность ранней дополнительной терапии зонисамидом). В нашем исследовании максимальный эффект отмечался при добавлении зонисаида к вальпроату и леветирацетаму, а также 3-м препаратом к комбинации леветирацетам + вальпроат. При лечении эпилепсии у пациентов с ДЦП в ранней дополнительной терапии зонисамид показал эффективность более 50 % у 75,6 % пациентов, при этом отмечалось хорошее удержание на терапии через 1 год и через 3 года. Частота НЯ зонисаида невысока и хорошо контролируется медленной титрацией дозы. Зонисамид является безопасным и эффективным АЭП при эпилепсиях различной этиологии и приносит дополнительную пользу при сопутствующих коморбидных расстройствах.



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абусева Б.А., Аскевова М.А., Шанавазова М.Д. и др. Коморбидность детского церебрального паралича и эпилепсии с аутизмом у детей. *Русский журнал детской неврологии* 2023;18(2–3): 14–21. DOI: 10.17650/2073-8803-2023-18-2-3-14-21
2. Альбицкий В.Ю., Антонова Е.В., Баранов А.А. и др. Основные тенденции здоровья детского населения России. М.: Научный центр здоровья детей РАМН, 2011. 116 с.
3. Батышева Т.Т. Особенности реабилитации двигательных нарушений у детей с церебральным параличом и сопутствующими эпилептическими приступами. Методические рекомендации. М., 2019. 44 с.
4. Бадалян О.Л., Трепилец В.М., Трепилец С.В. Клинический опыт применения зонисамида при структурной фокальной эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии* 2018;10(2):90–7. DOI: 10.17116/jnevro201811810290
5. Белоусова Е.Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 48 с.
6. Бобылова М.Ю., Шанавазова М.Д., Аскевова М.А., Абусева Б.А. Влияние восстановительного лечения на результаты электроэнцефалографии и течение эпилепсии у детей с детским церебральным параличом. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2020;12(4):197–204. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2020.040
7. Боровиков К.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД). Автореферат дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 26 с.
8. Зелинская Д.И. О состоянии детской инвалидности и реализации Федеральной целевой программы «Дети-инвалиды». *Российский педиатрический журнал* 2001;(2):4–7.
9. Клинические рекомендации «Эпилепсия и эпилептический статус у взрослых и детей» 2022–2024. Доступно по: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_42469](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_42469).
10. Кузьмич Г.В. Клиническое и прогностическое значение эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с церебральными параличами при отсутствии эпилепсии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 26 с.
11. 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
12. Малиновская О.Н., Белоусова Е.Д., Кешишян Е.С. Факторы риска и прогноз детского церебрального паралича и эпилептических синдромов у недоношенных детей с перивентрикулярной лейкомаляцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2005;(3):30–5.
13. Миронов М.Б., Бобылова М.Ю., Некрасова И.В. и др. Дифференциальная диагностика пароксизмов тонического напряжения мышц эпилептической и неэпилептической природы у детей раннего возраста с задержкой психомоторного развития и очаговыми неврологическими симптомами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2017;117(6):4–9. DOI: 10.17116/jnevro2017117614-9
14. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1, 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 912 с.

15. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. диагностика и терапия. Руководство для врачей. 4-е изд.-е. М.: Издательский дом «БИНOM», 2018. С. 149–330. Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Handbook for physicians. 4<sup>th</sup> edn. Moscow: Izdatelskiy dom “BINOM”, 2018. Pp. 149–330. (In Russ.).
16. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Боровиков К.С. Петрухин А.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД) (предварительные результаты). Русский журнал детской неврологии 2010;5(1):3–18. Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S., Petrukhin A.S. Focal epilepsy of childhood with structural changes in the brain and benign epileptiform patterns on EEG (FEDSIM-BEPD) (preliminary results). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;5(1):3–18. (In Russ.).
17. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение зонисамида (Зонеграна) в лечении эпилепсии у взрослых и детей (обзор зарубежной литературы и описание случая). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):47–63. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63 Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of zonisamide (Zonegran) in the treatment of epilepsy in adults and children (review of foreign literature and case description). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):47–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-47-63
18. Омельченко Н.Н., Левитина Е.В. Факторы риска формирования эпилептического синдрома и его влияние на развитие высших эпилептических функций у детей с церебральными параличами. Медицинская наука и образование Урала 2007;(6):58–60. Omelchenko N.N., Levitina E.V. Risk factors for the formation of epileptic syndrome and its influence on the development of higher epileptic functions in children with cerebral palsy. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala = Medical Science and Education of the Ural 2007;(6):58–60. (In Russ.).
19. Рахманина О.А., Левитина Е.В., Храмова Е.Б. и др. Сравнительный анализ применения зонисамида и топирамата при эпилепсии у детей в реальной клинической практике: результаты ретроспективного исследования и клинические примеры. Русский журнал детской неврологии 2019;14(4):17–25. DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25 Rakhmanina O.A., Levitina E.V., Khranova E.B. et al. Comparative analysis of zonisamide and topiramate use in treatment of pediatric epilepsy in real clinical practice: the results of a retrospective study and related clinical cases. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(4):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-4-17-25
20. Семенова К.А. Клиника и реабилитационная терапия детских церебральных параличей. М.: Медицина, 1972. 328 с. Semenova K.A. Clinic and rehabilitation therapy of children's cerebral palsy. Moscow: Meditsina, 1972. 328 p. (In Russ.).
21. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2016. 649 с. Federal Guide to Child Neurology. Ed. by V.I. Guzeva. Moscow: Special Publishing House of Medical Books, 2016. 649 p. (In Russ.).
22. Al-Sulaiman A. Electroencephalographic findings in children with cerebral palsy: A study of 151 patients. Funct Neurol 2001;16:325–8.
23. Cooper M.S., Mackay M.T., Fahey M. et al. Seizures in children with cerebral palsy and white matter injury. Pediatrics 2017;139(3). PII: e20162975. DOI: 10.1542/peds.2016-2975
24. Gidal B.E., Resnick T., Smith M.C., Wheless J.W. Zonisamide: A comprehensive, updated review for the clinician. Neurol Clin Pract 2024;14(1):e200210. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000200210
25. Guerrini R., Rosati A., Segieth J. et al. Zonisamide in pediatric patients. Epilepsia 2013;54(8):1473–80.
26. Gürkan F., Gökben S., Serin H.M. et al. Determining risk factors of epilepsy in children with cerebral palsy: A retrospective study. J Pediatr Res 2018;5(2):76–81. DOI: 10.4274/jpr.24471
27. Rajeshkannan B., Ravikumar K. Risk factors for seizures in children with cerebral palsy – a descriptive study. J Dental Med Sci 2017;16(3):9–11. DOI: 10.9790/0853-1603030911

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>  
К.С. Боровиков / K.S. Borovikov: <https://orcid.org/0009-0003-0978-8105>

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

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

Статья поступила: 27.06.2025. Принята к публикации: 04.07.2025. Опубликовано онлайн: 31.07.2025.  
Article submitted: 27.06.2025. Accepted for publication: 04.07.2025. Published online: 31.07.2025.

# Амбулаторная психиатрическая помощь переболевшим онкологическим заболеванием подросткам с расстройствами депрессивного круга в ремиссии

О.А. Суетина, Н.Е. Кравченко

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

**Контакты:** Оксана Анатольевна Суетина [oksanaanatolevna@yandex.ru](mailto:oksanaanatolevna@yandex.ru)

**Введение.** Распространенность клинически значимой депрессии среди подростков, излеченных от рака, достигает 15–25 %, что в 2–3 раза превышает показатели в общей популяции несовершеннолетних. Этот факт диктует необходимость изучения депрессивной патологии у таких больных.

**Цель исследования** – уточнение особенностей терапии депрессивных расстройств у больных, находящихся в ремиссии онкологического заболевания.

**Материалы и методы.** Клиническо-психопатологическим методом изучены подростки (50 пациентов в возрасте от 15 до 19 лет, 28 девушек и 22 юноши) с онкогематологической патологией (лейкозы, лимфомы). К моменту осмотра все больные относились к категории излеченных от злокачественного заболевания, находясь в состоянии ремиссии продолжительностью от 2 до 10 лет.

**Результаты и выводы.** Обращение к психиатру было связано с жалобами на подавленное настроение. В зависимости от выраженности депрессивного состояния и ведущего психопатологического синдрома применялись психотерапевтические и психофармакологические методы лечения. Сделан вывод о том, что для успешной курации депрессивных проявлений необходимо не только использование лекарственных и нелекарственных методов, но и согласованное межпрофессиональное взаимодействие специалистов разного профиля.

**Ключевые слова:** гемобластоз, подростки, онкогематологическая ремиссия, депрессия

**Для цитирования:** Суетина О.А., Кравченко Н.Е. Амбулаторная психиатрическая помощь переболевшим онкологическим заболеванием подросткам с расстройствами депрессивного круга в ремиссии. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):34–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-34-39>

## Outpatient psychiatric care for adolescents who have recovered from cancer and have depressive disorders in remission

O.A. Suetina, N.E. Kravchenko

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

**Contacts:** Oksana Anatolyevna Suetina [oksanaanatolevna@yandex.ru](mailto:oksanaanatolevna@yandex.ru)

**Background.** The prevalence of clinically significant depression among adolescents cured of cancer reaches 15–25 %, which is 2–3 times higher than the rates in the general population of minors. This fact dictates the need to study depressive pathology in these patients.

**Aim.** To clarify the features of therapy for depressive disorders in patients in remission from cancer.

**Materials and methods.** Adolescents (50 patients aged 15 to 19 years, 28 girls and 22 boys) with oncohematological pathology (leukemia, lymphoma) were studied using a clinical and psychopathological method. By the time of examination, all patients belonged to the category of those cured of malignant disease, being in a state of remission lasting from 2 to 10 years.

**Results and conclusion.** The appeal to a psychiatrist was associated with complaints of depressed mood. Depending on the severity of the depressive state and the leading psychopathological syndrome, psychotherapeutic and psychopharmacological methods of treatment were used. It was concluded that for successful management of depressive manifestations it is necessary not only to use medical and non-medical methods, but also coordinated interprofessional interaction of specialists of different profiles.

**Keywords:** hemoblastosis, adolescents, oncohematological remission, depression

**For citation:** Suetina O.A., Kravchenko N.E. Outpatient psychiatric care for adolescents who have recovered from cancer and have depressive disorders in remission. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):34–9. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-34-39>

## Введение

За последние десятилетия возрос интерес к исследованиям психических расстройств у пациентов, перенесших онкологическое заболевание. Рост выживаемости детей и подростков с онкологическими заболеваниями, достигнутый благодаря прогрессу в методах терапии, в частности внедрению высокодозной химиотерапии, трансплантации костного мозга, органосохраняющего лечения [1], привел к трансформации парадигмы привычного подхода в терапии: акцент постепенно смещается с исключительного контроля опухолевого процесса на минимизацию долгосрочных последствий лечения. Во всем мире, а также в нашей стране в настоящее время помощь таким пациентам выстраивается на принципах междисциплинарного взаимодействия, существенной характеристикой которого является объединение усилий специалистов разного профиля, включающее психологическое и психиатрическое сопровождение пациента не только на этапах противоопухолевого лечения, но и в периоды последующей реабилитации. Нередко ассоциированные с онкологическим процессом психолого-психиатрические проблемы выявляются и у находящихся в ремиссии, и даже у уже выздоровевших от опасного соматического заболевания. Значительное превышение уровня аффективной патологии у пациентов, перенесших онкологическое заболевание, в сравнении с общей популяцией диктует необходимость всестороннего изучения данной проблемы. Весьма значимыми оказываются эти факты для больных подросткового возраста, поскольку к факторам риска возникновения депрессий, связанных с онкологическим заболеванием, в том числе причисляется и молодой возраст пациентов [12]. Так, по данным метаанализа L. Wiener и соавт. (2020) [16], распространенность клинически значимой депрессии среди подростков, излеченных от рака, достигает 15–25 %, что в 2–3 раза превышает показатели в общей когорте лиц подросткового возраста. Как известно, ремиссия онкологического заболе-

вания не эквивалентна полному восстановлению здоровья: 30–40 % пациентов сталкиваются с устойчивыми психоневрологическими осложнениями, среди которых депрессивные расстройства занимают одно из ведущих мест [10]. Современные исследователи сходятся во мнении о том, что патогенез депрессии у подростков со злокачественными заболеваниями носит многофакторный характер, объединяя биологические последствия агрессивной терапии, психогенный и социальный ущерб от перенесенной болезни. Известно нейротоксическое действие химиотерапевтических агентов (метотрексат, цисплатин, винкристин) на структуры лимбической системы, такие как гиппокамп и префронтальная кора, что в итоге приводит к нарушению нейропластичности и дисрегуляции эмоциональных реакций [9]. Параллельно хроническое воспаление, индуцированное противоопухолевым лечением, провоцирует дисбаланс цитокинов (интерлейкина 6, фактора некроза опухоли альфа), что коррелирует с подавлением синтеза серотонина и дофамина [8]. Кроме того, психосоциальные факторы, включая стрессовое воздействие медицинских процедур [7], стигматизацию из-за изменений внешности [11] и экзистенциальный кризис «выжившего» [14], усугубляют риск развития депрессивных состояний, в том числе затяжных. Бесспорно, что наличие психических и психологических проблем у этой категории больных приводит к снижению качества жизни как самих пациентов, так и членов их семьи [3, 5, 6, 15]. В обзоре Ю.Е. Куртановой и соавт. (2020) [2], посвященном анализу зарубежных исследований по проблеме социализации детей с онкологическим заболеванием в анамнезе, подчеркивается, что тяжелая перенесенная болезнь и в дальнейшем продолжает оказывать негативное влияние на психологическое состояние переболевшего и затрудняет его реинтеграцию в социум, вызывая трудности социального взаимодействия, когнитивные расстройства и нарушения процесса обучения, приводя к эмоциональным расстройствам, депрессивным симптомам, состояниям

дистресса с признаками посттравматического стрессового расстройства, которые сохраняются в позднем подростковом возрасте и во взрослой жизни.

Несмотря на растущее количество исследований в области психоонкологии, ключевые клинические аспекты остаются дискуссионными. Во-первых, проявления депрессии у данной группы часто маскируются под соматические симптомы (усталость, астения, инсомния), которые расцениваются родителями и подростками, а иногда и врачами-онкологами как «нормальные» для их состояния, что приводит к гиподиагностике [4]. Во-вторых, до конца не сформированы консенсусные протоколы терапии данных состояний, учитывающие взаимодействие психотропных препаратов с поддерживающим противоопухолевым лечением [4]. В-третьих, большинство существующих исследований фокусируются на взрослых пациентах, тогда как специфика подросткового возраста (в том числе незавершенный нейрогенез и типичная для несовершеннолетних социальная и эмоциональная уязвимость), которая играет немаловажную роль как в формировании, так в особенностях терапии аффективных нарушений, зачастую недостаточно учитывается [10]. Таким образом, данный аспект психоонкологии сохраняет свою значимость до настоящего времени и определяет актуальность нашей работы.

**Цель исследования** — уточнение вариантов терапии наиболее распространенных типов депрессивных состояний, развивающихся в период ремиссии онкологического заболевания у детей и подростков.

### Материалы и методы

В исследование были включены дети и подростки с онкогематологической патологией (лейкозы, лимфомы), проходившие лечение и наблюдающиеся в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина и отделениях онкогематологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы (50 пациентов в возрасте от 13 до 19 лет, 28 девушек и 22 юноши), которые самостоятельно или по рекомендации онколога обратились к психиатру с жалобами на нарушение настроения. К моменту осмотра все больные относились к категории излеченных от злокачественного заболевания, находясь в состоянии клинко-гематологической ремиссии продолжительностью от 2 до 10 лет. В работе использовались клинко-психопатологический, клинко-катamnестический методы с привлечением данных из доступной медицинской документации, сведений, полученных от родителей, врачей, медперсонала. Для формализованной оценки состояния применялись шкала общего клинического впечат-

ления (Clinical Global Impression Scale, CGI) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), предназначенная для выявления тревоги и депрессии у пациентов соматических стационаров.

### Результаты и обсуждение

Кратко характеризуя особенности клиники депрессивных состояний и их нозологическую принадлежность, необходимо отметить, что в значительном большинстве случаев ( $n = 44$ ) их можно было отнести к расстройствам, связанным со стрессом (F4 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), значительно реже ( $n = 6$ ) имели место аффективные состояния эндогенного круга. Депрессии, связанные со стрессом и по патогенетической сущности принадлежащие к категории нозогенных, включали тревожно-депрессивные состояния (у 18 пациентов), затяжные субдепрессивные синдромы (у 12 подростков), гипотимии с поведенческими девиациями (у 9 пациентов), а также неглубокие расстройства настроения с симптомами посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) (у 5 пациентов). Выраженность аффективных симптомокомплексов в таких случаях ограничивалась незначительными депрессивными проявлениями — от субклинически выраженных до легких (2–3 балла по шкале CGI и от 8 до 11 баллов по HADS). В их развитии значимая роль отводилась психогенным триггерам, связанным с осознанием жизнеугрожающего смысла тяжелого соматического недуга, социальным факторам (невозможность следования мечте и выбора профессии, запланированной до болезни, проблемы межличностного общения в среде сверстников), при этом определенную лепту в формирование подобных состояний приносили также конституционально-характерологические особенности разного полюса, от повышенной тревожности, сенситивности, мнительности, интровертированности до протестности, упрямства, демонстративности, однако не достигающие степени личностного расстройства. Кроме того, нельзя не учитывать и резидуально-органический фон, формирующийся у пациентов вследствие нейротоксического действия химиотерапевтического лечения и в известной мере облегчающий возникновение астенодепрессивной симптоматики. Депрессии, относящиеся к эндогенной аффективной патологии (у 6 подростков), развивались в ремиссии по эндореактивным и аутохтонным механизмам: в половине случаев это были умеренные по степени выраженности депрессии, которые наблюдались в рамках процессуального заболевания, у 3 пациентов диагностировано биполярное аффективное расстройство, причем манифестация гипоманиакальных состояний приходилась на период активного химиотерапевтического лечения, а на этапе уже отчетливой



гематологической ремиссии происходила инверсия аффекта с развитием депрессии.

Сразу следует оговориться, что лечение психических нарушений у подростков всегда сопряжено с целым комплексом проблем, как связанных с клиническими особенностями психопатологических проявлений и трудностями диагностики (неочерченность состояний, частое наличие коморбидных расстройств, полиморфизм клинической картины, признаки пубертатного криза), так и обусловленных нестабильным нейрогормональным фоном (на этом этапе взросления), повышенной чувствительностью к фармакологическим воздействиям и нередко плохой переносимостью психотропных средств. Терапевтический подход в целом должен строиться с учетом основных принципов, используемых при лечении нарушений психического здоровья у несовершеннолетних пациентов с онкологической патологией. Так, при выборе средств психофармакотерапии необходимо учитывать вероятность взаимодействия этих препаратов с химиотерапевтическими и гормональными средствами, которые назначаются онкологами в период ремиссии; иметь в виду, что «в отличие от клинической психиатрии в общей медицине сохраняется принцип примата монотерапии, обеспечивающий максимально возможный уровень безопасности и переносимости» [4]; принимать во внимание соматическую ослабленность пациентов, приводящую к более высокой чувствительности к лекарственным веществам психотропного ряда, а также предполагать характер возможных побочных эффектов. Кроме того, после достижения клинко-гематологической ремиссии большинству пациентов в качестве терапевтической подосновы в связи с нейротоксическим действием лучевой и высокодозной химиотерапии необходимо назначение курсовой терапии препаратами церебропротекторного ряда для уменьшения выраженности резидуально-органических проявлений, включавших наряду с психической астенией (трудности интеллектуального напряжения, явления раздражительной слабости, истощаемость) легкие когнитивные нарушения (проблемы концентрации внимания, запоминания, некоторое снижение памяти), а также метеозависимость, нарушения вегетативной регуляции. С этой целью по согласованию с онкопедиатрами мы рекомендовали применение нейропротекторных препаратов: ноотропных (пикамилон, пантогам, фенибут, пирацетам), холиномиметиков (глиатилин, церетон), полипептидов (кортексин, церлутен), аминокислот (глицин), адаптогенов (когитум), а также витаминоподобных веществ (карнитин), препаратов, снижающих внутричерепную гипертензию (диакарб, глицерол), сосудистые средства (кавинтон, винпоцетин, стугерон), антиоксиданты (мексидол).

Для лечения собственно депрессивных состояний базовыми средствами являлись разрешенные к применению у детей антидепрессанты: трициклические (амитриптилин), серотонинергические (флувоксамин, сертралин, пароксетин) препараты, антидепрессанты двойного действия (венлафаксин). При этом варианты лечения разных проявлений аффективной патологии группировались по типу выступающих на первый план симптомов, составляющих психопатологический синдром. Выбор конкретного антидепрессанта зависел от клинического типа депрессивного синдрома, а доза — от тяжести состояния. В большинстве случаев использовались минимальные дозы, поскольку преобладали нетяжелые депрессивные расстройства. Как показывают наши клинические наблюдения, эффективными и хорошо переносимыми оказывались небольшие или даже субтерапевтические дозы препаратов. Учитывая приоритетное значение антидепрессантов в терапии депрессий, мы использовали как монотерапию, так и комбинацию этих препаратов с психотропными средствами другого ряда, в частности с мягкими нейрореплептиками (алимемазин, тиоридазин, сульпирид), противотревожными (гидроксизин, афобазол), а также фитопрепаратами (настойка валерианы, новопассит, седатен). С целью улучшения переносимости препаратов начальная стартовая доза всегда была минимальной — от 1/8 до 1/4 таблетки, а последующее титрование дозы — медленным (исключение составляли эндореактивные и эндогенные депрессивные синдромы, для купирования которых применялись принятые в психиатрической практике среднетерапевтические дозы лекарственных средств). Алгоритм терапии определялся клиническими параметрами и этапом течения основного соматического недуга. Если депрессивное состояние развивалось в начале становления ремиссии (в течение 1–2 лет) и на фоне еще продолжающегося поддерживающего противоопухолевого лечения, основными мотивами в выборе антидепрессанта могли быть не столько скорость достижения положительного эффекта и его уровень, сколько безопасность и хорошая переносимость препарата и особенности его взаимодействия с противоопухолевыми средствами. В тех же случаях, когда депрессивное расстройство диагностировалось в период выздоровления от онкологического заболевания, основной акцент при выборе препаратов ставился на возможно более быстрое достижение тимоаналептического эффекта (также при обязательном анализе спектра вероятных побочных и дополнительных положительных соматотропных эффектов). Таким образом, проводилась оценка соотношения «трех ключевых параметров» назначаемого психотропного лечения при соматической патологии: эффективности, переносимости и безопасности [4]. Длительность назначения антидепрессивного лечения

соотносилась с патогенетической основой депрессии: купирующая терапия при психогенно обусловленных депрессиях, как правило, была непродолжительной (1–2 мес), когда достигался стойкий антидепрессивный эффект, в течение 1,0–1,5 года продолжалась поддерживающая лекарственная терапия меньшими дозами, рекомендовались психотерапевтические занятия (обычно проводимые онкопсихологами). При депрессиях, манифестация которых начиналась по психогенным механизмам, а последующее формирование и персистирование происходило в рамках реакций и ресурсов личности, значимая роль отводилась не только лекарственному воздействию, но и психотерапевтическим интервенциям, при этом этап купирующей терапии был непродолжительным (1–3 мес), а от поддерживающей терапии подростки и их родители часто отказывались, предпочитая занятия с психологами, поездки в социально-реабилитационные центры. Купирующая терапия эндогенных и эндорективных депрессивных эпизодов была наиболее продолжительной (4–6 мес), поддерживающее лечение длилось не менее 2 лет; также в этих случаях были рекомендованы и стабилизаторы настроения (ламотриджин, карбамазепин) для профилактики повторных аффективных приступов.

Остановливаясь на более конкретных особенностях терапии в зависимости от ведущих проявлений аффективного синдрома, можно отметить, что положительный эффект при лечении депрессий, ассоциированных с астеническими проявлениями, достигался при применении сбалансированных антидепрессантов (сертралин, циталопрам), а также при сочетании этих препаратов с малыми нейролептиками, включающими тонизирующий и вегетостабилизирующий эффект (эглонил, алимемазин), или нейропротекторами с мягким стимулирующим и антиастеническим действием (церебро, глиатилин, пантогам). В качестве препаратов первого выбора при тревожно-депрессивном синдроме назначались селективные ингибиторы обратного захвата серотонина с седативным радикалом (флувоксамин, пароксетин), в других случаях, когда флувоксамин не мог использоваться в ремиссии онкогематологических заболеваний из-за возможного нарушения свертываемости крови, применялись тимоаналептики сбалансированного действия (сертралин, эсциталопрам) в комбинации с мягкими анксиолитиками (гидроксизин, афобазол, седатен). Когда в структуре депрессивного состояния имели место повышенная раздражительность, нарушения поведения, дисфорноподобные проявления, целесообразным было совмещение антидепрессантов с мягкими антипсихотиками и корректорами поведения в небольших дозах (тиоридазин, перициазин). Также при наличии симптомов посттравматического стрессового расстройства наряду

с антидепрессантами с анксиолитическим действием (пароксетин, флувоксамин, амитриптилин, перфеназин) применялись транквилизаторы (афобазол), малые нейролептики (алимемазин, тиапридал).

Следует подчеркнуть, что в любом случае необходимой составляющей лечебно-реабилитационной тактики являлась психотерапевтическая помощь, которая проводилась онкопсихологами и строилась в соответствии с психологическими особенностями и ресурсами личности несовершеннолетнего пациента.

## Выводы

В заключение можно сказать, что проблемы лечения депрессивных расстройств у находящихся в ремиссии или выздоровевших несовершеннолетних пациентов с онкологической патологией не могут решаться в рамках только узкопрофессиональной деятельности, для успешного решения этих задач необходимо согласованное взаимодействие специалистов разного профиля. Настоящие рекомендации по лечению депрессивных состояний, которые мы наблюдали в ремиссии онкологических заболеваний у подростков, представляя собой итог многолетних наблюдений, не являются исчерпывающими, так как, с нашей точки зрения, в процессе продолжающейся работы должно происходить дальнейшее уточнение клинических типов аффективной патологии, возможных вариантов ее лечения у этой категории больных. Необходимо подчеркнуть, что курация психических нарушений у подростков с онкологической патологией в целом должна включать как обязательные и равно приоритетные составляющие и лекарственные, и нелекарственные формы терапии. В тех случаях, когда симптоматика, относящаяся к кругу нарушений психического здоровья, выражена незначительно либо имеются категорические противопоказания для назначения психотропных средств, предпочтительно применение психотерапевтических методов, а также нейропротекторов и фитопрепаратов с анксиолитическим и антиастеническим действием. Когда же степень выраженности депрессивных проявлений заметно нарушает адаптацию, затрудняет процесс социализации и «включения» в дальнейшую жизнь, не следует игнорировать ресурс психофармакотерапии, при этом необходимо знать и учитывать особенности побочных положительных и отрицательных эффектов применяемых средств, возможные лекарственные взаимодействия с препаратами, назначаемыми врачами-онкологами и терапевтами. Накопленный опыт позволяет прийти к выводам о том, что правильно подобранные методы терапии, применяемые с учетом всех обстоятельств, могут в значительной мере облегчить процесс реабилитации детей и подростков в ремиссии онкологических заболеваний.

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Желудкова О.Г., Поляков В.Г., Рыков М.Ю. и др. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей: практические рекомендации. Под ред. В.Г. Полякова, М.Ю. Рыкова. СПб.: Типография Михаила Фурсова, 2017. 52 с.  
Zheludkova O.G., Polyakov V.G., Rykov M.Yu. et al. Clinical manifestations of oncological diseases in children: practical recommendations. Ed. by V.G. Polyakova, M.Yu. Rykova. Saint Petesburg: Tipografiya Mikhaila Fursova, 2017. 52 p. (In Russ.).
2. Куртанова Ю.Е., Бурдукова Ю.А., Шербакова А.М., Иванова А.А. Социальная адаптация детей с онкологическими заболеваниями после продолжительного лечения. Современная зарубежная психология 2020;9(3):127–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090312>  
Kurtanova Yu.E., Burdukova Yu.A., Shcherbakova A.M., Ivanova A.A. Social adaptation of children with oncological diseases after long-term treatment. Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya = Modern Foreign Psychology 2020;9(3):127–38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090312>
3. Рябова Т.В., Никольская Н.С., Стефаненко Е.А. и др. Концепт «эмоциональный дистресс» как возможный показатель нарушений адаптации у детей/подростков с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и ухаживающих за ними взрослых. Российский журнал детской онкологии и гематологии 2019;6(4):76–82. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-76-82  
Ryabova T.V., Nikolskaya N.S., Stefanenko E.A. et al. The concept of “emotional distress” as a possible indicator of adaptation disorders in children/adolescents with oncological and oncohematological diseases and adults caring for them. Rossiyskiy zhurnal detskoy onkologii i gematologii = Russian Journal of Pediatric Oncology and Hematology 2019;6(4):76–82. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-76-82
4. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. С. 487.  
Smulevich A.B. Depression in mental and somatic diseases. 4th edn, revised. Moscow: ООО «Izdatelstvo “Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo”», 2015. P. 487. (In Russ.).
5. Тарасова А.В., Куприянова И.Е., Слонимская Е.М. и др. Персонализированная терапия онкологических пациентов с нозогенными реакциями. Сибирский вестник психиатрии и наркологии 2018;3(100):57–61. DOI: 10.26617/1810-3111-2018-3(100)-57-61  
Tarasova A.V., Kupriyanova I.E., Slonimskaya E.M. et al. Personalized therapy for cancer patients with nosogenic reactions. Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii = Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology 2018;3(100):57–61. (In Russ.). DOI: 10.26617/1810-3111-2018-3(100)-57-61
6. Хаин А.Е., Холмогорова А.Б., Абабков В.А. Эмоциональное состояние и стратегии совладания подростков с онкогематологическими заболеваниями. Клиническая и специальная психология 2018;7(4):131–49.  
Khain A.E., Kholmogorova A.B., Ababkov V.A. Emotional state and coping strategies of adolescents with oncohematological diseases. Klinicheskaya i spetsialnaya psikhologiya = Clinical and Special Psychology 2018;7(4):131–49. (In Russ.).
7. Bruce M. A systematic and conceptual review of posttraumatic stress in childhood cancer survivors. J Pediatric Psychology 2006;31(2):123–40. DOI: 10.1093/jpepsy/jsj017
8. Dantzer R., O'Connor J.C., Freund G.G. et al. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008;9(1):46–56. DOI: 10.1038/nrn2297
9. Dietrich J., Prust M., Kaiser J. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. Neuroscience 2015;309:224–32. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.016
10. Pai A.L.H., Kazak A.E., Schneider S. et al. Psychosocial outcomes in adolescent survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 2021;39(15):1717–28. DOI: 10.1200/JCO.20.02576
11. Pinquart M. Body image of children and adolescents with chronic illness: A meta-analytic comparison with healthy peers. Body Image 2013;10(2):141–8. DOI: 10.1016/j.bodyim.2012.10.008
12. Potash M., Breitbart W. Affective disorders in advanced cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2002;16:671–700. DOI: 10.1016/s0889-8588(02)00013-8
13. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975–2017. National Cancer Institute, 2020. Available at: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/).
14. Weaver M.S., Heinze K.E., Kelly K.P. et al. Establishing psychosocial palliative care standards for children and adolescents with cancer and their families: An integrative review. Palliat Med 2019;33(2):212–23. DOI: 10.1177/0269216315583446
15. Wein S., Sulkes A., Stemmer S. The oncologist's role in managing depression, anxiety and demoralization with advanced cancer. Cancer J 2010;16(5):493–9. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181f28b64
16. Wiener L., Battles H., Zadeh S. et al. Mental health interventions for survivors of pediatric cancer. Pediatric Blood Cancer 2020;67(3):e28234. DOI: 10.1002/pbc.28234

## ORCID авторов / ORCID of authors

О.А. Сутина / O.A. Suetina: <https://orcid.org/0000-0003-4772-3356>

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Исследование было одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», все пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании.  
**Compliance with patients' rights and principles of bioethics.** The study was approved by the biomedical ethics committee at the Research Center for Mental Health, all patients and/or their legal representatives signed informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 14.06.2025. **Принята к публикации:** 15.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.07.2025.

**Article submitted:** 14.06.2025. **Accepted for publication:** 15.07.2025. **Published online:** 31.07.2025.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-40-51>



# Ваморолон – одобренный мировыми регуляторами глюкокортикостероид для терапии прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. Обзор литературы

Д.В. Влодавец<sup>1</sup>, С.Б. Артемьева<sup>1</sup>, Е.В. Тозлиян<sup>1</sup>, А.К. Шульченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2;

<sup>2</sup>Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 96, корп. 1

**Контакты:** Дмитрий Владимирович Влодавец [mityaus@gmail.com](mailto:mityaus@gmail.com)

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна – X-сцепленное наследственное заболевание, проявляющееся в раннем детстве и прогрессирующее с возрастом, приводящее к потере возможности двигаться, дыхательной и сердечной недостаточности. Общепризнанным мировым «золотым стандартом» лечения ПМД Дюшенна являются глюкокортикостероиды. Однако до последнего времени только дефлазакорт (Эмфлаза®) имел одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) по показанию «ПМД Дюшенна». Все остальные препараты этой группы применялись off-label. В конце 2023 г. FDA, а затем и Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) зарегистрировали еще один препарат из группы глюкокортикостероидов – ваморолон (Агамри®, от англ. Agamree®). А в 2024 г. ваморолон получил одобрение в Великобритании и Китае. Таким образом, ваморолон в настоящее время является признанным всеми ведущими мировыми регуляторами препаратом из группы глюкокортикостероидов для терапии ПМД Дюшенна.

**Ключевые слова:** ваморолон, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, глюкокортикостероид, дистрофин

**Для цитирования:** Влодавец Д.В., Артемьева С.Б., Тозлиян Е.В., Шульченко А.К. Ваморолон – одобренный мировыми регуляторами глюкокортикостероид для терапии прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. Обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):40–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-40-51>

## Vamorolone – a corticosteroid approved by global regulators for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Literature review

D.V. Vlodavets<sup>1</sup>, S.B. Artemyeva<sup>1</sup>, E.V. Tozliyan<sup>1</sup>, A.K. Shulchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics and Pediatrics Surgery named after Acad. Yu.E. Veltishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia;

<sup>2</sup>A.P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 96 Prospekt Vernadskogo, Moscow 119571, Russia

**Contacts:** Dmitriy Vladimirovich Vlodavets [mityaus@gmail.com](mailto:mityaus@gmail.com)

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked hereditary disease that manifests in early childhood and progresses with age, leading to loss of mobility and respiratory and cardiac failure. The globally recognized gold standard for DMD treatment is corticosteroids. However, until recently, only deflazacort (Emflaza) had received approval from the U.S. Food



and Drug Administration (FDA) for the indication of DMD. All other drugs in this group were used off-label. At the end of 2023, the FDA, followed by the European Medicines Agency (EMA), registered another drug from the corticosteroid group – vamorolone (Agamree). In 2024, vamorolone received approval in the United Kingdom and China. Thus, all leading global regulators currently recognize vamorolone as a corticosteroids for the treatment of DMD.

**Keywords:** vamorolone, Duchenne muscular dystrophy, corticosteroid, dystrophin

**For citation:** Vlodavets D.V., Artemyeva S.B., Tozliyan E.V., Shulchenko A.K. Vamorolone – a corticosteroid approved by global regulators for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Literature review. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):40–51. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-40-51>

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) Дюшенна – наследственное заболевание, вызванное мутациями в гене *DMD* [9], которые приводят к отсутствию белка дистрофина. Распространенность ПМД Дюшенна составляет от 1:3500 до 1:6000 живорожденных мальчиков [1]. Доминирующим симптомом при этом заболевании является прогрессирующая мышечная слабость вследствие постоянного разрушения мышечной ткани. В норме белок дистрофин располагается между актиновыми филаментами мышечной клетки и дистрогликановым комплексом клеточной мембраны, играя роль амортизатора при сокращении и расслаблении миофибрилл, защищая мембрану клетки от механических повреждений [7, 17]. Отсутствие белка дистрофина приводит к повреждению мембраны и нарушению передачи клеточных сигналов, что дополнительно истощает мышечную ткань [17]. Кроме того, при разрушении миоцита излитие внутриклеточного матрикса в межклеточное пространство приводит к выбросу провоспалительных цитокинов и свободных радикалов, приводящему, в свою очередь, к формированию очага асептического воспаления и отека, что еще больше повреждает окружающие клетки [13].

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна может проявляться с первых лет жизни задержкой моторного развития и другими двигательными нарушениями: дети позже сверстников начинают сидеть, ходить. Часто одними из немногих жалоб родителей являются неумение ребенка прыгать, трудности при подъеме и спуске по лестнице и быстрая утомляемость. Такие дети встают с пола, используя миопатические приемы Говерса. Биохимическим маркером заболевания является значительное повышение активности ферментов креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в сыворотке крови. С возрастом ПМД Дюшенна прогрессирует, приводя к потере амбулаторности к 8–12 годам. Большинство пациентов не доживают до 25 лет из-за сердечно-легочной недостаточности [6].

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) является «золотым стандартом» терапии ПМД Дюшенна. Глобальные многоцентровые исследования демонстри-

руют продление периода амбулаторности на 3–5 лет на фоне своевременного назначения ГКС и комплаентности пациента [33]. Применение ГКС – краеугольный камень современного фармакологического лечения ПМД Дюшенна. Положительные эффекты использования ГКС объясняются воздействием на несколько звеньев патогенеза, что помогает длительно сохранять способность пациента к самостоятельному передвижению за счет замедления разрушения мышц [36], в первую очередь за счет противовоспалительной активности и стабилизации клеточных мембран. Во-вторых, ГКС уменьшают некроз мышц и воспаление за счет модулирования клеточного ответа на воспаление, усиливают пролиферацию миогенных стволовых клеток-предшественников и таким образом повышают регенерацию и рост мышечной ткани, снижают скорость распада мышечных клеток, а также увеличивают синтез гликопротеидов – молекул, которые дополняют функцию дистрофина и стабилизируют клеточную мембрану, препятствуя ее разрушению [5].

Принимая во внимание звенья патогенеза заболевания, на которые влияют ГКС, многие методические пособия, клинические рекомендации и международные гайдлайны относят эту группу препаратов к универсальной патогенетической терапии. Их влияние на заболевание доказано многочисленными исследованиями и включает:

- уменьшение смертности от всех причин на 75 % [31];
- замедление прогрессирующей потери мышечной силы [8];
- увеличение продолжительности амбулаторной стадии ПМД Дюшенна [6, 28];
- предотвращение формирования инвалидизирующего сколиоза с необходимостью хирургического вмешательства [32];
- более длительное сохранение функции верхних конечностей [39];
- более позднее начало ухудшения сердечной и дыхательной функций [28].

Наряду с положительными эффектами, у применяемых в настоящее время ГКС (преднизолон, дефлазакорт) имеются серьезные побочные эффекты,



ограничивающие их применение, например отрицательное влияние на костную систему, выражающееся в виде остеопороза. Остеопороз встречается у многих детей с ПМД Дюшенна и часто выявляется на амбулаторной стадии. С возрастом плотность костей продолжает снижаться. Переломы трубчатых костей, связанные с частыми падениями и остеопорозом, встречаются примерно у 21–44 % пациентов с ПМД Дюшенна [29, 37]. Следует отдельно отметить, что любая иммобилизация вследствие переломов трагически приближает потерю способности к самостоятельному передвижению и наступление неамбулаторной стадии.

Другим значимым нежелательным явлением (НЯ), отмечающимся на фоне приема ГКС, является синдром Иценко–Кушинга – развитие стероидного ожирения и инсулинорезистентности. Чрезмерный набор массы тела у пациента с ПМД Дюшенна напрямую влияет на скорость прогрессирования заболевания, приближая неамбулаторную стадию, и приводит к увеличению расходов, связанных с дополнительным уходом и техническими средствами реабилитации, а в случае получения пациентом патогенетической терапии препаратами, направленными на пропуск экзонов или преодоление стоп-кодона, – к удорожанию лечения, так как доза препаратов рассчитывается, исходя из актуальной массы тела пациента [2, 3, 15, 16, 44].

У многих пациентов на фоне длительной терапии ГКС отмечается замедление роста вплоть до полной его остановки. Также наблюдается задержка полового созревания [17].

Хотя данные НЯ, возможно, и не приводят к заметному прогрессированию непосредственно самого заболевания, они значимо влияют на качество жизни пациента, способствуя развитию депрессии и ухудшению социализации подростков.

Ваморолон (VBP1) – синтетический атипичный, первый в своем классе диссоциативный глюкокортикоид. Основным отличием ваморолонa от традиционных препаратов этой группы является измененная химическая структура, в которой гидроксильная группа C11 заменяется двойной связью углерод – углерод в положении 9,11 (рис. 1).

Ваморолон – первый в своем классе стероидный многофункциональный препарат, который демонстрирует мощное ингибирование провоспалительных путей NF-κB за счет высокоаффинного связывания с глюкокортикоидными рецепторами (GR), высокоаффинного антагонизма к минералокортикоидным рецепторам (MR) и мембраностабилизирующих свойств [22, 25]. Он воздействует на 2 типа ядерных рецепторов: MR и GR. Взаимодействие с GR происходит специфично из-за отсутствия у молекулы ваморолонa 11-гидроксильной или кетогруппы. В связи с этим в активном центре рецептора не образуется водородная связь с аспарагином 564, а сам рецептор теряет сродство к ряду коактиваторов, сохраняя возможность связываться с некоторыми другими [32]. Таким образом, ваморолон, селективно связываясь с GR, оказывает противовоспалительное действие за счет ингибирования транскриптов гена, опосредованного ядерным фактором каппа В (NF-κB) [19, 30], что приводит к снижению экспрессии провоспалительных интерлейкинов 6 и 1-бета [30]. Также в связи с отсутствием связывания GR с частью кофакторов комплекс ваморолон – рецептор в меньшей степени вызывает побочные эффекты, характерные для типичных ГКС: деминерализацию костной ткани, инсулинорезистентность, замедление роста и задержку полового развития [17, 22, 26].

В отличие от преднизолонa, ваморолон является антагонистом MR, что способствует снижению вос-

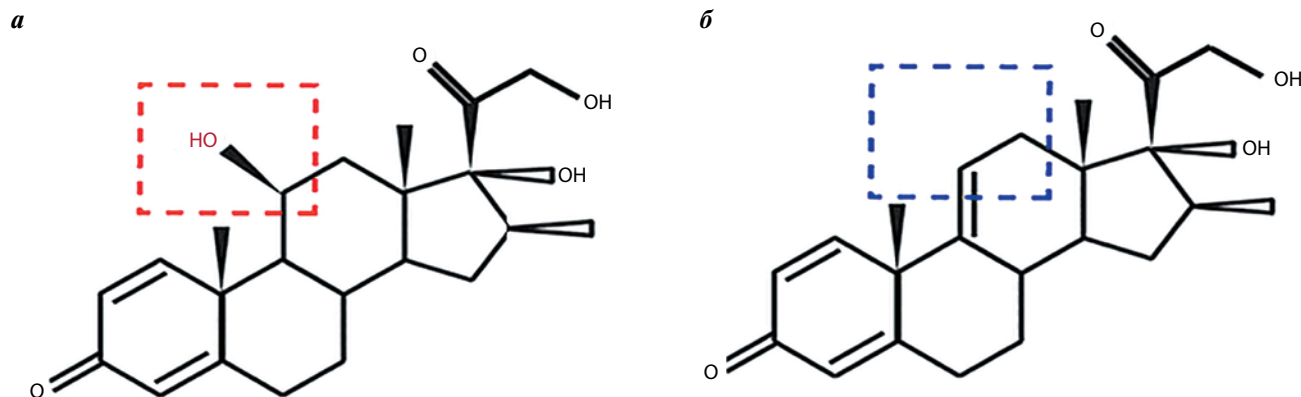


Рис. 1. Графические формулы преднизолонa (а) и ваморолонa (б). У ваморолонa в положении 9,11 гидроксильная группа C11 заменяется двойной связью углерод – углерод

Fig. 1. Graphic formulas of prednisolone (a) and vamorolone (b). In vamorolone, the hydroxyl group C11 at position 9,11 is replaced by a carbon – carbon double bond

приимчивости миоцитов к ионам кальция, которая приводит к тетаническим сокращениям, повреждающим мышечную ткань [35]. Кроме того, активация MR, характерная для других ГКС, способствует увеличению объема крови и росту давления через ренин-ангиотензин-превращающую систему, что часто является фактором, ускоряющим прогрессирование кардиомиопатии у больных ПМД Дюшенна. Данные исследований *in vitro*, подтвержденные исследованиями *in vivo* на мышинных моделях ПМД Дюшенна, однозначно свидетельствуют о кардиопротективном действии вamorолонa за счет отсутствия влияния на объем циркулирующей крови и повышения артериального давления. Вamorолон продемонстрировал эффективность как против гипертонии, так и против кардиомиопатии, вызванной MR-симуляцией гиперальдостеронизма *in vivo*. Он улучшает работу сердца благодаря повышению безопасности MR/GR по сравнению с преднизолоном [9, 21].

В ходе доклинических исследований на мышинной модели ПМД Дюшенна было установлено положительное влияние вamorолонa на силу хвата. Также было отмечено мембраностабилизирующее действие [19], которое дополнительно замедляет разрушение мышц при ПМД Дюшенна [42].

В ходе клинического исследования (КИ) на здоровых добровольцах оценивалась в первую очередь безопасность препарата. В I фазе двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования приняли участие 86 здоровых мужчин. Исследование проводилось как однократный (54 добровольца), так и многократный (32 добровольца) прием разных доз препарата (0,1–20,0 мг/кг). Все зарегистрированные НЯ были единичными, легкой степени тяжести, не носили дозозависимого характера [23].

В рамках КИ при однократном приеме у здоровых добровольцев, принимавших плацебо, не было сообщений о побочных эффектах. Среди возможных НЯ, связанных с приемом вamorолонa, были отмечены тошнота (у 1 (2 %) пациента), головокружение (у 2 (4 %) пациентов) и головная боль (у 2 (4 %) пациентов). У 1 (2 %) пациента наблюдалось умеренное повышение уровня билирубина в крови, которое, как считалось, не было связано с изучаемым препаратом. Все НЯ были легкой степени тяжести [23].

При многократном приеме сообщалось о 10 НЯ у 6 (19 %) пациентов, получавших вamorолон или плацебо, — по 2 пациента в группах вamorолонa в дозах 1,0 и 20 мг/кг и группе плацебо. Ни одного сообщения о НЯ не отмечено в группах вamorолонa 3 и 9 мг/кг. Наиболее часто встречающимся НЯ была головная боль (у 2 (6 %) пациентов); другие НЯ встречались однократно (по 1 (3 %) пациенту) и включали тошноту, зубную боль, рвоту, повышение активности алани-

аминотрансферазы, повышение уровня печеночных ферментов, артралгию, головокружение и обморок. Все НЯ были легкой степени тяжести [25].

В ходе этого исследования была определена фармакокинетика препарата при одно- и многократном приеме его различных доз. Суточные дозы вamorолонa (1,0; 3,0; 9,0 и 20,0 мг/кг/сут) принимались утром натощак, ежедневно в течение 14 дней. Фармакокинетику определяли на 1-й день (после однократной дозы) и 14-й день (после 14-й дозы). Было обнаружено, что концентрация вamorолонa возрастает в плазме крови дозозависимо. В соответствии с  $T_{1/2}$  относительно 24-часовой кратности приема препарата накопления вamorолонa между приемами практически не наблюдалось, о чем свидетельствуют совпадающие фармакокинетические кривые концентрации в плазме крови на 1-й и 14-й день (рис. 2). Биодоступность существенно не изменилась при ежедневном приеме в течение 14 дней. Исследование продемонстрировало практически полное отсутствие накопления между ежедневными приемами препарата, что согласуется с коротким периодом полувыведения вamorолонa.

Кроме того, однократный прием преднизолонa в дозе всего 0,2 мг/кг приводил к быстрому снижению уровня остеокальцина [25]. В ходе этого исследования определяли уровень остеокальцина перед приемом вamorолонa, через 8 ч после начальной дозы (на 1-й день), на 14-й день ежедневного приема, через 8 ч после последней дозы на 14-й день и в течение 15-го и 17-го дней восстановления. Уровень остеокальцина не показал существенных изменений ни в одной из групп приема вamorолонa по сравнению с плацебо. Это говорит о том, что вamorолон уменьшил побочный эффект восстановления костной ткани и остеопении, что

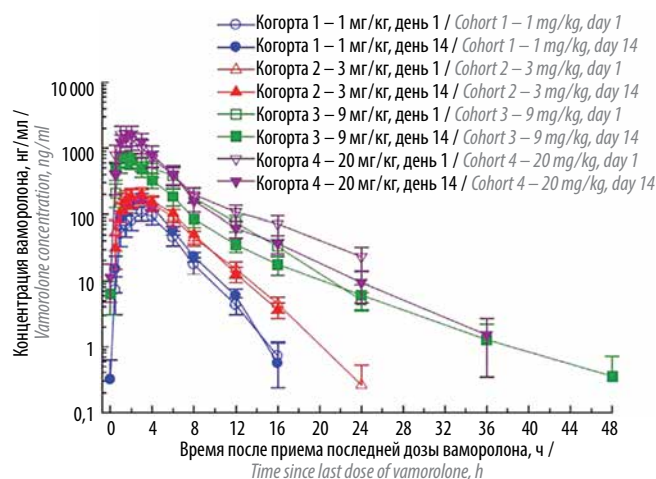


Рис. 2. Фармакокинетический анализ одно- и многократного приема вamorолонa в разных дозовых группах

Fig. 2. Pharmacokinetic analysis of single and multiple doses of vamorolone in different dose groups

согласуется с опубликованными доклиническими данными на мышинных моделях. Также не выявлено остеопении или задержки роста [19, 23].

Измерение уровня глюкозы натощак показало, что на протяжении всего исследования ни у одной группы пациентов не было значительных отличий от уровня глюкозы при приеме плацебо, в то время как у преднизолона влияние на уровень глюкозы оказывают дозы от 0,2 мг/кг. Аналогично не наблюдалось изменений уровня остеокальцина относительно плацебо в группе вamorолонa, в то время как у преднизолона отмечалось значительное снижение концентрации при однократном приеме дозы 0,2 мг/кг. Иммуносупрессивный эффект также не был зарегистрирован у вamorолонa [25].

На основании результатов этого КИ было разработано и проведено несколько КИ II фазы с участием детей с установленным диагнозом ПМД Дюшенна. В ходе данных исследований у вamorолонa была установлена сопоставимая с преднизолоном и дефлазакортом эффективность, но лучший профиль безопасности.

По этой причине было инициировано открытое нерандомизированное последовательное КИ IIa фазы, в котором проводилась оценка безопасности, переносимости, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности возрастающих доз вamorолонa у мальчиков с ПМД Дюшенна (NCT02760264) в возрасте  $\geq 4$  и  $< 7$  лет. Исследовались 4 дозы вamorолонa: 0,25; 0,75; 2 и 6 мг/кг/сут (ежедневный прием) в течение 14 дней с последующим 14-дневным периодом наблюдения у стероид-наивных пациентов. Всего в исследование было включено 48 мальчиков, по 12 детей в каждой когорте [31]. В ходе этого исследования было зарегистрировано 58 НЯ: 16 НЯ — в группе, получавшей вamorолон в дозе 0,25 мг/кг/сут, 18 НЯ — в группе 0,75 мг/кг/сут, 13 НЯ — в группе 2 мг/кг/сут и 11 НЯ — в группе 6 мг/кг/сут. Все НЯ были легкой или средней степени тяжести (I–II по STCAE 5.0). Ни одно НЯ не потребовало изменения схемы приема препарата или его отмены. Также в ходе КИ не было зарегистрировано ни одного летального исхода [40]. При измерении уровня глюкозы натощак не было обнаружено превышения нормы ни у одного из испытуемых. В группах 0,25; 0,75 и 2 мг/кг/сут также не было отмечено значительных изменений уровня инсулина натощак, в то время как в группе пациентов, принимавших препарат в дозе 6 мг/кг/сут, уровень инсулина натощак повысился с  $3,96 \pm 2,0$  до  $6,73 \pm 4,6$  мкг/мл. Во время курса приема препарата было отмечено значительное дозозависимое снижение концентрации маркеров воспаления CD23, MDC, IL-22BP, IGFBP-2, LTA1/b2 и MMP-12. Также снизился уровень креатинкиназы в сыворотке, что является показателем уменьшения степени разрушения мышечных волокон. Наиболее

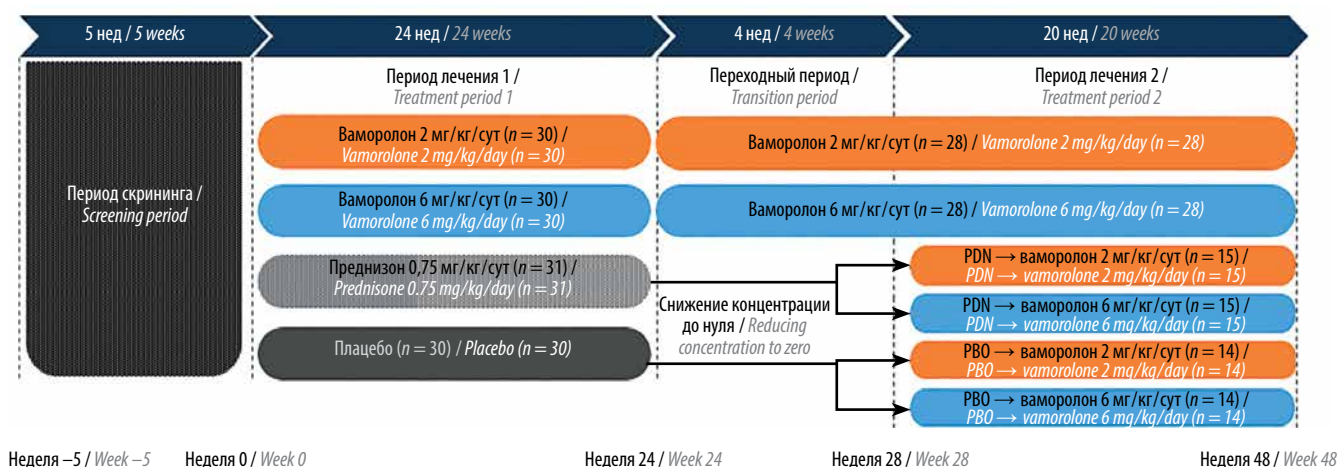
выраженный эффект наблюдался при приеме препарата в дозах 2 и 6 мг/кг/сут. Такие показатели, как уровни MMP-3, инсулина, лептина, IGFBP-5, не изменялись во время курса приема вamorолонa, а ангиотензин и афамин продемонстрировали повышение концентрации, сходное с аналогичным повышением при приеме типичных ГКС [20].

В дальнейшем было проведено исследование IIb фазы (NCT03439670), по результатам которого препарат вamorолон получил регистрационное удостоверение по показанию «ПМД Дюшенна» в США, Европе, Великобритании и Китае. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо- и преднизон-контролируемое 24-недельное КИ IIb фазы с последующим 24-недельным наблюдением. Схематично дизайн исследования изображен на рис. 3.

Целями данного исследования были: 1) оценить эффективность и безопасность ежедневного приема вamorолонa в дозе 2 и 6 мг/кг/сут у мальчиков с ПМД Дюшенна; 2) оценить эффективность и безопасность вamorолонa и преднизона; 3) изучить влияние перехода с плацебо или преднизона на вamorолон.

В исследование был рандомизирован 121 стероид-наивный пациент в возрасте 4–7 лет с генетически подтвержденным диагнозом ПМД Дюшенна, способный выполнить тест подъема с пола из положения лежа на спине менее чем за 10 с. Исследование состояло из 2 последовательных 24-недельных периодов. В 1-м периоде участники были поделены в соотношении 1:1:1:1 на 4 группы: плацебо, преднизон 0,75 мг/кг/сут, вamorолон 2 мг/кг/сут и вamorолон 6 мг/кг/сут. Во 2-м периоде группы преднизона и плацебо были рандомизированы в одну из групп вamorолонa (2 или 6 мг/кг/сут). Группы пациентов, получавшие вamorолон в 1-м периоде, продолжили его прием и во 2-м периоде в прежней дозе. Заслепленность исследования сохранялась все 48 нед. Цель 2-го периода состояла в том, чтобы оценить эффективность и безопасность непрерывного 48-недельного лечения вamorолоном (2 мг/кг/сут по сравнению с 6 мг/кг/сут), а также эффективность и безопасность вamorолонa у участников после перехода с плацебо на вamorолон и с преднизона на вamorолон.

По результатам проведенного исследования, первичная конечная точка была достигнута с высокой статистической значимостью через 24 нед. В целом вamorолон продемонстрировал эффективность в достижении первичной конечной точки и по большинству вторичных конечных точек для обеих доз (табл. 1). Группа пациентов, получавших вamorолон 6 мг/кг/сут, по сравнению с плацебо показала улучшение уже к 6 нед лечения и сохранение динамики до 24 нед терапии. Первой дополнительной конечной точкой было изменение времени подъема с пола из положения



**Рис. 3.** Дизайн рандомизированного двойного слепого плацебо- и преднизон-контролируемого клинического исследования с участием 121 глюкокортикоид-наивного пациента с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна в возрасте от 4 до 7 лет. PDN – преднизон; PBO – плацебо

Fig. 3. Design of a randomized, double-blind, placebo- and prednisone-controlled clinical trial in 121 glucocorticoid-naïve patients with progressive Duchenne muscular dystrophy aged 4 to 7 years. PDN – prednisone; PBO – placebo

**Таблица 1.** Результаты оценки эффективности вamorолонa по сравнению с плацебо к 24 нед исследования

Table 1. Results of the evaluation of the efficacy of vamorolone compared with placebo at 24 weeks of the study

Уровень Level	Конечная точка End point	Сравнение с плацебо Comparison with placebo	Разница Difference	МКЗР MCSD	p
Первичный Primary	Скорость TTSTAND TTSTAND speed	VAM 6 мг/кг VAM 6 mg/kg	0,06 с 0,06 s	>0,023 с >0.023 s	0,002
	Скорость TTSTAND TTSTAND speed	VAM 2 мг/кг VAM 2 mg/kg	0,04 с 0,04 s	>0,023 с >0.023 s	0,017
Вторичные Secondary	6MWT	VAM 6 мг/кг VAM 6 mg/kg	42 м 42 m	>26–32 м >26–32 m	0,003
	6MWT	VAM 2 мг/кг VAM 2 mg/kg	37 м 37 m	>26–32 м >26–32 m	0,009
	Скорость TTRW TTRW speed	VAM 6 мг/кг VAM 6 mg/kg	0,24 м/с 0.24 m/s	>0,2 м/с >0.2 m/s	0,002
	Скорость TTRW TTRW speed	VAM 2 мг/кг VAM 2 mg/kg	0,13 м/с 0.13 m/s	>0,2 м/с >0.2 m/s	0,103
Поисковые Search	Скорость TTCLIMB TTCLIMB speed	VAM 6 мг/кг VAM 6 mg/kg	0,07 задания/с 0.07 task/s	—	<0,001
	Скорость TTCLIMB TTCLIMB speed	VAM 2 мг/кг VAM 2 mg/kg	0,06 задания/с 0.06 task/s	—	0,006
	NSAA	VAM 6 мг/кг VAM 6 mg/kg	3,4 балла 3.4 points	>2–3 балла >2–3 points	<0,001
	NSAA	VAM 2 мг/кг VAM 2 mg/kg	3,2 балла 3.2 points	>2–3 балла >2–3 points	<0,001

**Примечание.** TTSTAND – время подъема с пола из положения лежа на спине; 6MWT – тест 6-минутной ходьбы; TTRW – время бега/ходьбы на 10 м; TTCLIMB – время подъема на 4 ступеньки; NSAA – тест «Северная Звезда»; VAM – вamorолон; МКЗР – минимальная клинически значимая разница.

**Note.** TTSTAND – time to rise from the floor from a supine position; 6MWT – 6-minute walk test; TTRW – time to run/walk 10 m; TTCLIMB – time to climb 4 steps; NSAA – North Star test; VAM – vamorolone; MCSD – minimal clinically significant difference.



лежа в группе, получающей вamorолон 2 мг/кг/сут, по сравнению с плацебо. Несмотря на то что кривая динамики изменений была более латентной по сравнению с первичной конечной точкой, к 24 нед была достигнута статистически значимая разница.

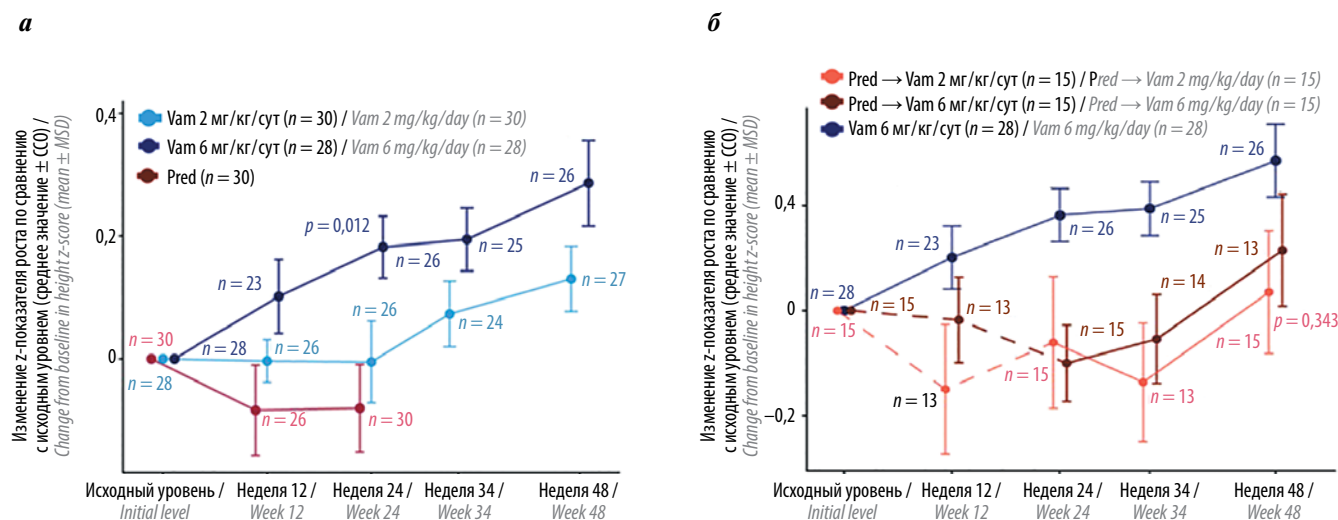
При оценке безопасности учитывали не только количество, степень тяжести и частоту развития НЯ, но и такие показатели, как рост пациента, состояние костной ткани, изменения в поведенческой сфере и пр. [12]. Вamorолон обладал приемлемым профилем безопасности в течение 48 нед. Наиболее частыми НЯ были инфекции верхних дыхательных путей (вamorолон 2 мг/кг/сут, 35,7 % ( $n = 10$ )) и вamorолон 6 мг/кг/сут, 14,3 % ( $n = 4$ )), рвота (вamorолон 2 мг/кг/сут, 21,4 % ( $n = 6$ )) и вamorолон 6 мг/кг/сут, 21,4 % ( $n = 6$ )), кушингоидные черты (вamorолон 2 мг/кг/сут, 14,3 % ( $n = 4$ )) и вamorолон 6 мг/кг/сут, 32,1 % ( $n = 9$ )), кашель (вamorолон 2 мг/кг/сут, 17,9 % ( $n = 5$ )) и вamorолон 6 мг/кг/сут, 10,7 % ( $n = 3$ )), повышение температуры (вamorолон 2 мг/кг/сут, 25,0 % ( $n = 7$ )) и вamorолон 6 мг/кг/сут, 10,7 % ( $n = 3$ )), диарея (вamorолон 2 мг/кг/сут, 10,7 % ( $n = 3$ )) и вamorолон 6 мг/кг/сут, 17,5 % ( $n = 5$ )). За время исследования было зарегистрировано 3 серьезных НЯ, которые были признаны не связанными с препаратом (перфорированный аппендицит и астма в группе вamorолон 6 мг/кг/сут и вирусный гастроэнтерит в группе вamorолон 2 мг/кг/сут) [12].

Увеличение индекса массы тела наблюдалось в первые 24 нед, но показатель стабилизировался к 48-й неделе. Следует отметить, что сложноконтролируемый

набор массы тела у ребенка с ПМД Дюшенна увеличивает нагрузку как на костную систему в целом, так и на опорно-двигательную в частности, что способствует прогрессированию заболевания и ранней потере амбулаторности.

Критически важно, что, в отличие от классических ГКС, вamorолон не вызвал задержки роста, причем переход с преднизона на вamorолон приводил к восстановлению траектории роста (рис. 4). Пациенты с ПМД Дюшенна в группах, получавших вamorолон в дозах 2 и 6 мг/кг/сут, демонстрировали сохранение траектории роста, в то время как преднизон замедлял рост, на что указывало отрицательное изменение z-показателя роста по сравнению с исходным уровнем. Были получены данные о восстановлении роста в группах пациентов, ранее получавших преднизон и перешедших на вamorолон после смены препарата [12].

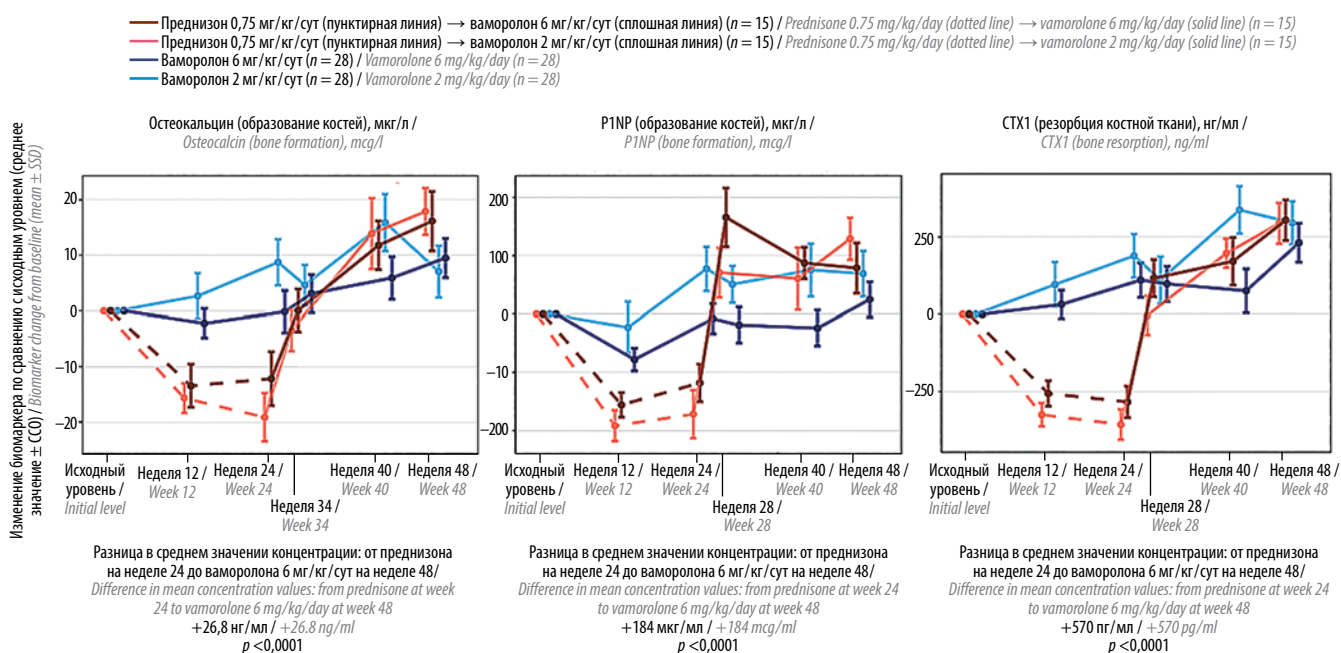
Отдельно следует отметить влияние вamorолон на костную систему. В отличие от традиционно применяемых при ПМД Дюшенна преднизолон и дефлазакорт, вamorолон не влияет на состояние плотности костной ткани. Сывороточные биомаркеры костеобразования (остеокальцин, интактный N-концевой пропептид проколлагена 1 (P1NP)) и костного обмена (сшитый коллагеном C-телопептид типа 1 (CTX1)) продемонстрировали заметное снижение показателей при лечении преднизолоном в течение 1-го периода по сравнению с вamorолоном. Вместе с тем во 2-м периоде исследования переход с преднизона на вamorолон был связан с восстановлением по-



**Рис. 4.** Изменение z-критерия роста: а – на фоне приема различных доз вamorолон (Vam) (2 или 6 мг/кг/сут) по сравнению с преднизолоном (Pred); б – восстановление кривой роста после перехода на Vam в дозах 2 или 6 мг/кг/сут по сравнению с группой Vam 6 мг/кг/сут на протяжении 48 нед. ССО – среднее стандартное отклонение

Fig. 4. Change in growth z-score: а – during treatment with different doses of vamorolone (Vam) (2 or 6 mg/kg/day) compared with prednisolone (Pred); б – recovery of the growth curve after switching to Vam at doses of 2 or 6 mg/kg/day compared with the Vam 6 mg/kg/day group for 48 weeks. MSD – mean standard deviation





**Рис. 5.** Динамика маркеров метаболизма костной ткани — остеокальцина, P1NP и CTX1 — в сыворотке крови у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшенна на протяжении 48 нед клинического исследования. ССО — среднее стандартное отклонение

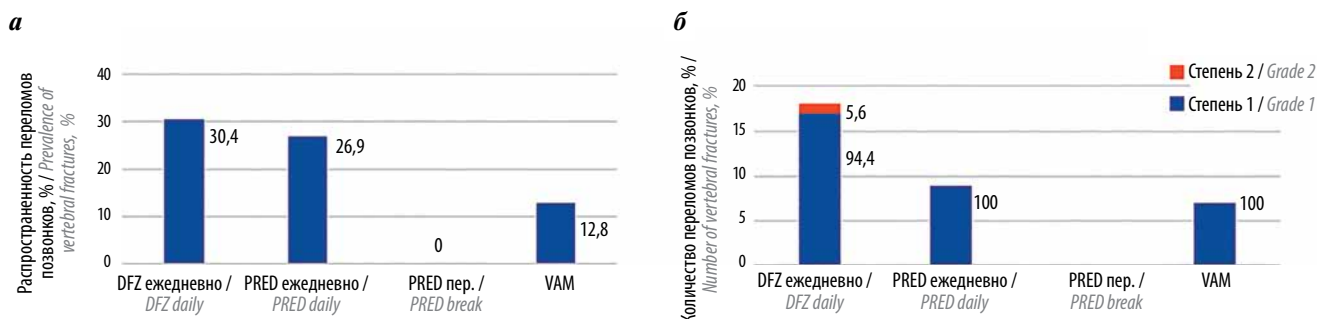
**Fig. 5.** Dynamics of bone metabolism markers (osteocalcin, P1NP and CTX1) in the blood serum of patients with progressive Duchenne muscular dystrophy over 48 weeks of the clinical study. MSD — mean standard deviation

давленных преднизонотом маркеров костного обмена (остеокальцин, P1NP и CTX1). Уровни маркеров метаболизма костной ткани в сыворотке крови, остеокальцина (образование костей), P1NP (образование костей) и CTX1 (резорбция костей) оставались стабильными в обеих группах вamorолонa на всем протяжении исследования (рис. 5) [38].

Результаты этого исследования подтверждают и данные, представленные на международном конгрессе Мирового нервно-мышечного сообщества (World Muscle Society) в октябре 2022 г. В постерном докладе говорилось о меньшем количестве компрессионных переломов позвонков у принимавших вamorолон по сравнению с детьми, получавшими преднизон, а при сравнении с группой дефлазакорта — и о меньшей тяжести компрессионных переломов в группе вamorолонa. По результатам анализа продолженного исследования IIa фазы (КИ NCT02760264 и NCT02760277) можно говорить о том, что после 2,5 года лечения вamorолонотом частота и тяжесть переломов позвоночника была реже и легче по сравнению с ежедневным применением преднизона и дефлазакорта [19, 43, 45] (рис. 6). Кроме того, у 39 мальчиков было проведено рентгенологическое исследование кисти: выявленный возраст развития скелета был на 1,1 года ниже биологического возраста, что было заявлено авторами как минимальная разница [32].

Переход с преднизона на вamorолон также был ассоциирован со значительным снижением частоты поведенческих проблем (–52,8 %) [19]. Данные, представленные на конгрессе Европейской ассоциации неврологов в 2024 г., продемонстрировали значительно бoльшую частоту и тяжесть поведенческих проблем в группе пациентов, принимавших преднизон (22,6 %), нежели в группе плацебо (3,4 %). Один пациент прекратил прием преднизона из-за серьезных поведенческих проблем. В то же время при применении вamorолонa не отмечалось умеренных или тяжелых клинически значимых изменений в поведении пациентов. Через 24 нед вероятность возникновения по крайней мере 1 нарушения в поведенческой сфере была самой низкой в группе плацебо, за которой следовала группа вamorолонa в дозе 2 мг/кг/сут, а далее группа вamorолонa в дозе 6,0 мг/кг/сут и группа преднизона [23].

При терапии преднизонотом у наибольшей доли (>20 %) пациентов отмечалось клинически значимое ухудшение по 3 подшкалам PARS III: враждебность, зависимость и продуктивность. Клинически значимое ухудшение по показателю враждебности наблюдалось у 26,1 % пациентов в группе преднизона, у 15,4 % — в группе вamorолонa 6,0 мг/кг/сут, у 9,1 % — в группе вamorолонa 2,0 мг/кг/сут и у 8,0 % — в группе плацебо. В группе пациентов, принимавших преднизон, кли-



**Рис. 6.** Распространенность (а) и степень тяжести (б) компрессионных переломов позвонков. DFZ — дефлазакорт; PRED — преднизон; PRED пер. — преднизон в режиме 10 дней приема, 10 дней перерыва; VAM — вamorолон

**Fig. 6.** Prevalence (a) and severity (б) of vertebral compression fractures. DFZ — deflazacort; PRED — prednisone; PRED break — prednisone in a regimen of 10 days of intake, 10 days of rest; VAM — vamorolone

ническое ухудшение зависимости наблюдалось у 24,0 %, а клиническое ухудшение продуктивности — у 26,9 % пациентов по сравнению с <10 % пациентов в любой другой группе [6]. Общая картина НЯ в поведенческой сфере на 24-й неделе исследования представлена в табл. 2.

В проведенных КИ новый диссоциативный ГКС вamorолон продемонстрировал эффективность, сопоставимую с другими ГКС, применяемыми при лечении пациентов с ПМД Дюшенна, но превзошел их по безопасности. В частности, отсутствие влияния вamorолон на минерализацию костной ткани, возможно, связано с отсутствием влияния на снижение всасывания витамина D в кишечнике, что, в свою очередь, не приводит к снижению его концентрации в крови и деминерализации костной ткани, как это демонстрируют другие ГКС. При сохранении нормальной минерализации костной ткани у пациентов с ПМД Дюшенна не только профилактируются переломы, но и сохраняется нормальный рост костей. Следует отдельно отметить, что отсутствие угнетающего влияния ГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему приводит к запуску полового созревания, выработке тестостерона и наступлению пубертата.

Кроме того, доказанный антагонизм MR, возможно, благотворно влияет и на сердечно-сосудистую систему. Исследования по этому поводу продолжаются в настоящее время (КИ NCT06649409). Однако, проводя параллели с этой группой препаратов, можно предположить, что вamorолон будет оказывать благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему в целом и на уровень артериального давления пациентов с ПМД Дюшенна в частности.

Подводя итог обсуждению, следует подчеркнуть, что вamorолон, сохранив положительные свойства препаратов группы ГКС, не оказывает такого разрушающего действия на организм ребенка при длительном применении, что может минимизировать количество

получаемых ребенком препаратов для компенсации НЯ традиционных ГКС (большие дозы витамина D, препараты кальция, бисфосфонаты, гипотензивные средства и др.). Такой подход, безусловно, не только повысит качество жизни ребенка и его семьи, но и снизит нагрузку на здравоохранение за счет снижения количества госпитализаций (например, для проведения терапии бисфосфонатами), а также количества обращений по поводу развившихся НЯ. Кроме того, назначение одного препарата — вamorолон — позволит избежать полипрагмазии мультиморбидного пациента с ПМД Дюшенна.

Применение ГКС для лечения пациентов с ПМД Дюшенна является «золотым стандартом» терапии. Стандартно обычно применяются либо преднизолон в дозе до 0,75 мг/кг/сут, либо дефлазакорт в дозе до 0,9 мг/кг/сут. Как правило, они назначаются в возрасте с 4 лет, когда пациенты достигают фазы «плато», но возможно назначение ГКС и в более раннем возрасте — с 2 лет; дефлазакорт в США одобрен к применению именно с возраста 2 лет. У преднизолон и дефлазакорта описаны серьезные побочные эффекты, такие как развитие остеопороза, приводящее к переломам длинных трубчатых костей и/или компрессионным переломам позвонков, инсулинорезистентность и риск развития стероидного диабета, задержка роста, задержка полового развития, симптомы гиперкортицизма (синдром Иценко—Кушинга), поведенческие нарушения — стероидный психоз [7, 33].

Вamorолон был специально синтезирован как первый в своем классе диссоциативный ГКС, а основным отличием вamorолон от традиционных препаратов ГКС является улучшенная химическая структура.

Вamorолон имеет схожие с преднизолоном показатели эффективности, однако гораздо более высокий уровень безопасности [12], что подтверждают доклинические и клинические исследования, результаты которых мы подробно разобрали выше. Определенным

**Таблица 2.** Сравнение поведенческих проблем в группах вamorолонa и преднизона на 24-й неделе исследования, n (%)

**Table 2.** Comparison of behavioral problems in the vamorolone and prednisone groups at week 24 of the study, n (%)

Нежелательные явления Adverse events	Плaцебо, n = 29 Placebo, n = 29	Преднизон 0,75 мг/кг/сут, n = 31 Преднизон 0.75 mg/kg/day, n = 31	Ваморолон 2 мг/кг/сут, n = 30 Vamorolone 2 mg/kg/day, n = 30	Ваморолон 6 мг/кг/сут, n = 28 Vamorolone 6 mg/kg/day, n = 28
Связанные с поведенческими проблемами Related to behavioral problems	4 (13,8)	10 (32,3)	5 (16,7)	6 (21,4)
Умеренные/тяжелые Moderate/severe	1 (3,4)	7 (22,6)	1 (3,3)	0
Приведшие к прекращению лечения Leading to discontinuation of treatment	0	1 (3,2)	0	0

преимуществом вamorолонa является восстановление траектории роста в случае предыдущего приема пациентом с ПМД Дюшенна преднизолонa или дефлазакортa, а также положительное влияние на половое развитие. Важен и благоприятный профиль безопасности вamorолонa: по данным КИ, большинство НЯ были расценены как НЯ I–II степени тяжести (по СТСАЕ 5.0), но, к сожалению, не удалось полностью избавиться от НЯ, свойственных всей группе ГКС.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в классе ГКС произошло прибавление нового ле-

карственного препарата вamorолонa с измененной химической структурой, которая привела к появлению у молекулы действующего вещества необычных свойств и снижению частоты НЯ препарата. К сожалению, пока еще не проводился фармакоэкономический анализ стоимости применения вamorолонa с оценкой его положительного воздействия и отсутствия типичных НЯ. Однако уже в настоящее время очевидно, что вamorолон является одним из препаратов выбора для пациентов с ПМД Дюшенна в качестве терапии ГКС и широко применяется во многих странах мира.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». 2023. Clinical guidelines “Progressive Duchenne muscular dystrophy. Progressive Becker muscular dystrophy”. 2023. (In Russ.).
2. Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения Вилтепсо, РУ ЛП-№(006482)-(РГ-РУ) от 07.08.2024. General characteristics of the medicinal product for medical use Viltespo, RU LP-No.(006482)-(RG-RU) dated 7 August, 2024. (In Russ.).
3. Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения Трансларна, РУ ЛП-006596 от 24.11.2020. General characteristics of the medicinal product for medical use Translarna, RU LP-006596 dated 24 November, 2020. (In Russ.).
4. Ahmet A., Tobin R., Dang U.J. et al. Adrenal suppression from vamorolone and prednisone in Duchenne muscular dystrophy: Results from the phase 2b clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 2025;110(2):334–44. DOI: 10.1210/clinem/dgae521
5. Angelini C., Peterle E. Old and new therapeutic developments in steroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol 2012;31(1):9–15.
6. Bello L., Gordish-Dressman H., Morgenroth L.P. et al. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study. Neurology 2015;85:1048–55.
7. Bez Batti Angulski A., Hosny N., Cohen H. et al. Duchenne muscular dystrophy: Disease mechanism and therapeutic strategies. Front Physiol 2023;14:1183101. DOI: 10.3389/fphys.2023.1183101
8. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: Primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol 2018;17(5):445–55. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7
9. Blake D.J., Weir A., Newey S.E. et al. function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol Rev.2002;82(2):291–329. DOI: 10.1152/physrev.00028.2001
10. Buckon C., Sienko S., Bagley A. et al. Can quantitative muscle strength and functional motor ability differentiate the influence of age and corticosteroids in ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy? PLoS Curr 2016. DOI: 10.1371/currents.md.1ced64dff945f8958221fddcd4ee60b0
11. Crastin A., Shanker A., Sagmeister M.S. et al. Vamorolone: A novel metabolism resistant steroid that suppresses joint destruction in chronic polyarthritis with reduced systemic side effects. Rheumatology (Oxford) 2025;keaf129. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf129
12. Dang U.J., Damsker J.M., Guglieri M. et al. Efficacy and safety of vamorolone over 48 weeks in boys with Duchenne muscular dystrophy: A randomized controlled trial. Neurology 2024;102(5):e208112. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208112

13. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
14. Elhalag R.H., Motawea K.R., Talat N.E. et al. Efficacy of vamorolone in treatment of Duchenne muscle dystrophy: A meta-analysis. *Front Neurol* 2023;14:1107474. DOI: 10.3389/fneur.2023.1107474
15. Exon 45 Skipping: Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) | Amondys 45. Available at: <https://www.amondys45.com>.
16. EXONDYS 51 (eteplirsen) | Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. Available at: <https://www.exondys51.com>.
17. Gao Q.Q., McNally E.M. The dystrophin complex: Structure, function and implications for therapy. *Compr Physiol* 2015;5(3):1223–39. DOI: 10.1002/cphy.c140048
18. Guglieri M., Bushby K., McDermott M.P. et al. Effect of different corticosteroid dosing regimens on clinical outcomes in boys with Duchenne muscular dystrophy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2022;327(15):1456–68. DOI: 10.1001/jama.2022.4315
19. Guglieri M., Clemens P.R., Perlman S.J. et al. Efficacy and safety of vamorolone vs placebo and prednisone among boys with Duchenne muscular dystrophy: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;1;79(10):1005–14. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.2480
20. Heier C.R., Damsker J.M., Yu Q. et al. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol Med* 2013;5(10):1569–85. DOI: 10.1002/emmm.201302621
21. Heier C.R., Damsker J.M., Yu Q. et al. Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first-in-class dissociative steroidal antiinflammatory drug. *Pharmacol Res* 2018;136:140–50. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.09.007
22. Heier C.R., Yu Q., Fiorillo A.A. et al. Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. *Life Scie Alliance* 2019;2(1):e201800186.
23. Henricson E., de Vera A., Nip K. et al. Evaluation of behavioural problems using PARS III in the VISION-DMD study of vamorolone vs prednisone in Duchenne muscular dystrophy (DMD). Available at: <https://www.santhera.com/assets/files/content/scientific-literature/EAN-Behaviour.pdf>.
24. Hiscott J., Marois J., Garoufalis J. et al. Characterization of a functional NF- $\kappa$ B site in the human interleukin 1 $\beta$  promoter: Evidence for a positive autoregulatory loop. *Mol Cell Biol* 1993;13(10):6231–40. DOI: 10.1128/mcb.13.10.6231-6240.1993
25. Hoffman E.P., Riddle V., Siegler M.A. et al. Phase I trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes. *Steroids* 2018;134:43–52. DOI: 10.1016/j.steroids.2018.02.010
26. Hoffman E. Vamorolone: Clinical stage first dissociative steroidal anti-inflammatory. 2018. Available at: [https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/07/ACC18\\_02\\_200\\_Reveragen.pdf](https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/07/ACC18_02_200_Reveragen.pdf).
27. Kauh E., Mixson L., Malice M.P. et al. Prednisone affects inflammation, glucose tolerance, and bone turnover within hours of treatment in healthy individuals. *Eur J Endocrinol* 2012;166(3):459–67. DOI: 10.1530/EJE-11-0751
28. Koeks Z., Bladen C.L., Salgado D. et al. Clinical outcomes in Duchenne muscular dystrophy: A study of 5345 patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis* 2017;4(4):293–306. DOI: 10.3233/JND-170280
29. Larson C.M., Henderson R.C. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000;20(1):71–4.
30. Libermann T.A., Baltimore D. Activation of interleukin-6 gene expression through the NF- $\kappa$ B transcription factor. *Mol Cell Biol* 1990;10(5):2327–34. DOI: 10.1128/mcb.10.5.2327-2334.1990
31. Li X., Conklin L.S., van den Anker J. et al. Exposure-response analysis of vamorolone (VBP15) in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Pharmacol* 2020;60(10):1385–96. DOI: 10.1002/jcph.1632
32. Liu X., Wang Y., Gutierrez J.S. et al. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(39):24285–93. DOI: 10.1073/pnas.2006890117
33. Mackenzie S.J., Nicolau S., Connolly A., Mendell J. Therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy: Old and new. *Semin Pediatr Neurol* 2021;37:100877. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100877
34. Mah J.K., Clemens P.R., Guglieri M. et al. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: A 30-month nonrandomized controlled open-label extension trial. *JAMA Netw Open* 2022;5(1):e2144178. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44178
35. Manzur A.Y., Kuntzer T., Pike M., Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3
36. Marden J.R., Freimark J., Yao Z. et al. Real-world outcomes of long-term prednisone and deflazacort use in patients with Duchenne muscular dystrophy: Experience at a single, large care center. *J Comp Eff Res* 2020;9(3):177–89. DOI: 10.2217/ce-2019-0170
37. McDonald D.G., Kinali M., Gallagher A.C. et al. Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(10):695–8. DOI: 10.1017/s0012162201002778
38. Mercuri E., Muntoni F., Osorio A.N. et al. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res* 2020;9(5):341–60. DOI: 10.2217/ce-2019-0171
39. Pane M., Fanelli L., Mazzone E.S. et al. Benefits of glucocorticoids in non-ambulant boys/men with Duchenne muscular dystrophy: A multicentric longitudinal study using the Performance of Upper Limb test. *Neuromuscul Disord* 2015;25(10):749–53. DOI: 10.1016/j.nmd.2015.07.009
40. Schram G., Fournier A., Leduc H. et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(9):948–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.008
41. Smith E.C., Conklin L.S., Hoffman E.P. et al. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open label extension study. *PLoS Med* 2020;17(9):e1003222. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003222
42. Sreetama S.C., Chandra G., van der Meulen J.H. et al. Membrane stabilization by modified steroid offers a potential therapy for muscular dystrophy due to dysferlin deficit. *Mol Ther* 2018;26(9):2231–42. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.07.021
43. The Spine Fracture Burden in Boys with DMD Treated with the Novel Dissociative Steroid Vamorolone versus Deflazacort or Prednisone. Available at: [https://www.santhera.com/assets/files/content/scientific-literature/FP03-WMS\\_poster\\_20\\_August\\_2022.pdf](https://www.santhera.com/assets/files/content/scientific-literature/FP03-WMS_poster_20_August_2022.pdf).
44. VYONDYS 53 (golodirsen) | Duchenne Muscular Dystrophy Treatment. Available at: <https://www.vyondys53.com>.
45. Wård L., Jackowski S., Dang U. et al. The spine fracture burden in boys with DMD treated with the novel dissociative steroid vamorolone versus deflazacort and prednisone. *Neuromuscul Disord* 2022;32(Suppl 1):S42–S136. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.07.033

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.В. Влодавец / D.V. Vlodavets: <https://orcid.org/0000-0003-2635-2752>

С.Б. Артемьева / S.B. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-8876-7462>

Е.В. Тозлиян / E.V. Tozliyan: <https://orcid.org/0000-0002-4858-9251>

А.К. Шульченко / A.K. Shulchenko: <https://orcid.org/0009-0001-2218-9874>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 16.06.2025. **Принята к публикации:** 14.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.07.2025.

**Article submitted:** 16.06.2025. **Accepted for publication:** 14.07.2025. **Published online:** 31.07.2025.



# Концентрический склероз Бало

## Лекция с описанием 6 клинических случаев

А.А. Бенидзе<sup>1</sup>, А.С. Котов<sup>2</sup>, Е.О. Овчинникова<sup>2</sup>, С.А. Сьянов<sup>2</sup>, А.Н. Пешкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Лечебно-реабилитационный центр «Дубна» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 141981 Дубна, ул. Правды, 5;

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

**Контакты:** Степан Александрович Сьянов [stepansyanov177@gmail.com](mailto:stepansyanov177@gmail.com)

Концентрический склероз Бало (КСБ) – редкое демиелинизирующее заболевание. В статье анализируются 6 случаев КСБ, диагностированных с помощью магнитно-резонансной томографии, клинических данных и исследования спинномозговой жидкости. Цель анализа – дифференциация КСБ и рассеянного склероза (РС), оценка прогноза и терапии.

У пациентов были выявлены концентрические очаги демиелинизации. В 2 случаях отсутствовали олигоклональные антитела (тип 1, характерный для КСБ), в остальных случаях диагностирован тип 2 (чаще при РС). Лечение включало глюкокортикостероиды, плазмаферез и анти-В-клеточную терапию. Течение варьировало: у части пациентов – монофазное, у других – рецидивирующее, схожее с псевдотуморозной формой РС. Магнитно-резонансная томография показала уменьшение очагов, но у некоторых пациентов сохранялся неврологический дефицит.

КСБ может быть отдельной нозологической единицей, но требует тщательной дифференциальной диагностики с РС. Ранняя визуализация и анализ спинномозговой жидкости имеют особенно большое значение для диагностики. Терапия, аналогичная применяющейся при РС, эффективна, но необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** концентрический склероз Бало, демиелинизирующее заболевание, рассеянный склероз, магнитно-резонансная томография, олигоклональные антитела, дифференциальная диагностика

**Для цитирования:** Бенидзе А.А., Котов А.С., Овчинникова Е.О. и др. Концентрический склероз Бало. Лекция с описанием 6 клинических случаев. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):52–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-52-60>

### Baló's concentric sclerosis. A lecture describing six clinical cases

A.A. Benidze<sup>1</sup>, A.S. Kotov<sup>2</sup>, E.O. Ovchinnikova<sup>2</sup>, S.A. Syanov<sup>2</sup>, A.N. Peshkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical and Rehabilitation Center “Dubna”, Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 5 Pravdy St., Dubna 141981, Russia;

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

**Contacts:** Stepan Aleksandrovich Syanov [stepansyanov177@gmail.com](mailto:stepansyanov177@gmail.com)

Baló's concentric sclerosis (BCS) is a rare demyelinating disorder. The article analyzes six BCS cases diagnosed using magnetic resonance imaging, clinical data, and cerebrospinal fluid studies. The goal is to differentiate BCS from multiple sclerosis (MS), assess prognosis, and evaluate therapy.

Patients exhibited concentric demyelination lesions. In two cases, oligoclonal antibodies were absent (type 1, typical for BCS), while others showed type 2 (more common in MS). Treatment included corticosteroids, plasmapheresis, and anti-B-cell therapy. Disease course varied: some patients had a monophasic course, while others experienced relapsing symptoms resembling pseudotumoral MS. Magnetic resonance imaging showed lesion reduction, but some patients retained neurological deficits.

BCS may be a distinct nosological entity but requires careful differentiation from MS. Early imaging and cerebrospinal fluid analysis are crucial for diagnosis. MS-like therapy is effective, but further research is needed.

**Keywords:** Baló's concentric sclerosis, demyelinating disease, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, oligoclonal antibodies, differential diagnosis

**For citation:** Benidze A.A., Kotov A.S., Ovchinnikova E.O. et al. Baló's concentric sclerosis. A lecture describing six clinical cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):52–60. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-52-60>

## Введение

Несмотря на то что описания фульминантно протекающего периаксиального энцефалита давались и ранее [5, 6], «классическое» описание летального одностороннего опухолевидного поражения головного мозга, имеющего характерную гистологическую картину, было представлено в 1927 г. венгерским неврологом József Mátyás Baló под названием “leukoencephalitis periaxialis concentrica” [1]. Перевод его публикации на английский язык, осуществленный в 1928 г., вызвал большой интерес в научном сообществе.

С момента первых описаний и до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о том, представляет ли концентрический склероз Бало (КСБ) отдельную нозологическую единицу или является одной из разновидностей рассеянного склероза (РС) (его псевдотуморозной формой).

Учитывая отличительную особенность КСБ на томограмме, выражающуюся в виде концентрического рисунка, представленного чередующимися кольцами миелинизированной и демиелинизированной ткани, можно высказать предположение о различии патофизиологии в формировании и распространении очага демиелинизации при РС и КСБ. Несмотря на то что механизм формирования концентрических колец демиелинизации остается не до конца изученным, существует теория о том, что активные очаги при КСБ следуют модели демиелинизации, которая имеет сходство с повреждением тканей, подобным гипоксии [7].

В спинномозговой жидкости у пациентов с КСБ часто не определяется синтез олигоклональных антител, что отличает КСБ от РС, при котором он определяется у большинства больных [3].

Тип течения заболевания при РС обычно можно охарактеризовать как хронический с периодами обострений, тогда как КСБ имеет в большей степени монофазный характер. Однако существуют формы заболевания, при которых обнаруживается более 1 сопутствующего очага демиелинизации, и выявленные очаги имеют разный «возраст» [4].

Учитывая редкую встречаемость КСБ, терапевтические подходы к лечению остаются неутвержденными, и, как правило, при этом заболевании применяются более изученные методы, используемые в лечении РС. Успешная тактика применения глюкокортикостероидов, а также последующее успешное использование

препаратов, изменяющих течение РС, могут указывать на существование общего патофизиологического механизма в формировании как классического РС, так и КСБ [8].

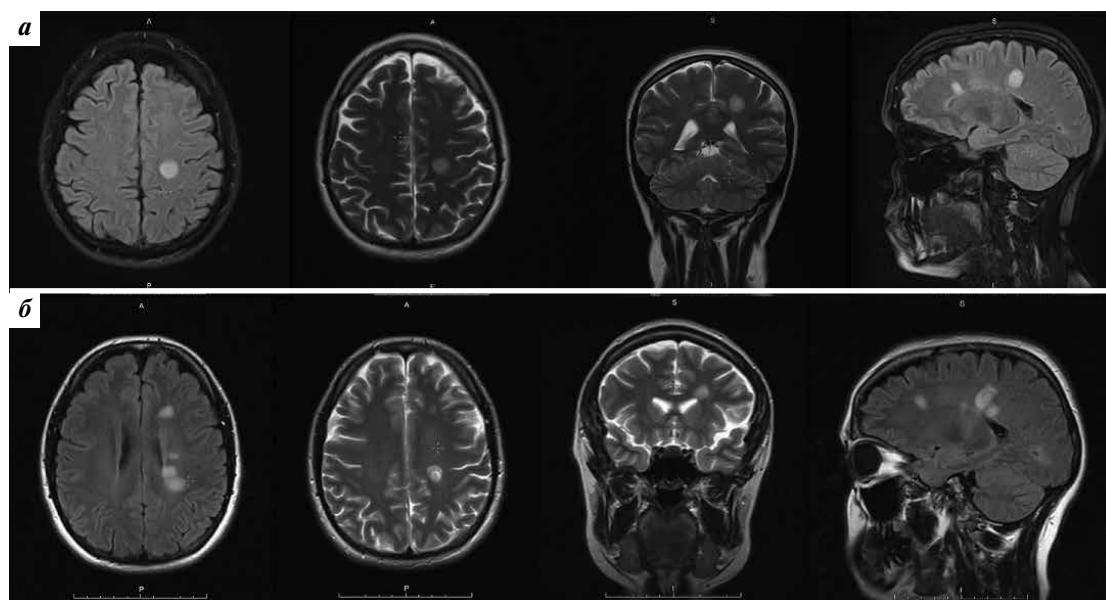
Представляем описание серии случаев с характерной магнитно-резонансной картиной заболевания, но отличающихся друг от друга клиническими особенностями течения, эффективностью лечения и прогнозом.

## Клинический случай 1

**Пациентка А.** Дебют заболевания летом 2023 г.: на фоне полностью здорового состояния, после пробуждения почувствовала слабость в правых конечностях, не смогла почистить зубы, застегнуть пуговицы, начала хромать, не могла пройти более 500 м. Второе обострение возникло на следующий день, без явного провоцирующего фактора, с проявлениями в виде развившейся во сне слабости в правых конечностях.

В неврологическом статусе: объем активных и пассивных движений не ограничен. Прыжки справа – 5, слева – 10. Верхняя и нижняя пробы Барре положительные справа. Сила мышц верхних конечностей  $D = S = 5$  баллов, сила нижних конечностей в мышцах бедер  $D = 4$  балла,  $S = 5$  баллов. Постуральный тремор правой верхней конечности, сухожильные и надкостничные рефлексы: с рук  $D = S$ , живые; коленные  $D = S$ , оживлены с расширением рефлексогенных зон; ахилловы  $D = S$ , живые. Патологических рефлексов нет. Брюшные рефлексы  $D < S$ , справа снижены, быстро угасают. Снижение поверхностной чувствительности на уровне правой голени. Пальценосовую пробу выполняет с мимоподанием справа, пяточно-коленную – с дисметрией справа. В позе Ромберга неустойчива. Чувствительные нарушения: вибрационная чувствительность с рук – 8 градуированных единиц (ГрЕД), с ног  $D = 6$  ГрЕД,  $S = 8$  ГрЕД. Оценка по шкалам на ноябрь 2023 г.: EDSS – 1 балл; SCRIPPS – 89 баллов; Arm Index – 1 справа.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга от лета 2023 г. (рис. 1, а): в левом полушарии выявлены перивентрикулярные очаги демиелинизации 11 и 6 мм, в теменной части семиовального центра – округлый концентрический очаг до 15 мм, характерный для КСБ, имеющий четкие границы. Осенью 2023 г. (рис. 1, б) обнаружены единичные очаги КСБ в семиовальном центре слева на фоне очагов демиелинизации, в активной стадии.



**Рис. 1.** Пациентка А., магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике: летом 2023 г. (а) и осенью 2023 г. (б). Пояснения в тексте

**Fig. 1.** Patient A., magnetic resonance imaging of the brain in dynamics: in the summer of 2023 (a) and in the fall of 2023 (б). Explanations are provided in the text

Анализ на определение олигоклональных антител от лета 2023 г.: 1-й тип синтеза. Пациентка получала медикаментозное лечение метилпреднизолоном 1000 мг № 5. С января 2024 г. получает дивозилимаб.

В динамике сохраняются жалобы на неловкость в правой руке и слабость в правой ноге, в неврологическом статусе без существенной динамики (от осени 2023 г.): сохраняется правосторонний гемипарез с асимметрией силы мышц в руках  $S > D$  и снижением силы мышц в правом бедре до 4 баллов.

### Клинический случай 2

**Пациентка В.** Начало заболевания в 27 лет: на фоне полностью здорового состояния появились речевые нарушения в виде заикания, нарушение письма, онемение языка, снижение остроты зрения. Обратилась к участковому терапевту, затем к неврологу. Через 5 дней от дебюта заболевания проснулась с отсутствием движений в правых конечностях, асимметрией лица.

Неврологический статус: правосторонний прозопа-рез. Дисфония. Девиация языка вправо. Дизартрия. Активные движения в правых конечностях отсутствуют, пассивные движения не ограничены. Правосторонняя гемиплегия. Тонус в правой нижней конечности повышен по спастическому типу, в левых конечностях и правой руке физиологический. Сухожильные и надкостничные рефлексы:  $D > S$ , высокие с расширением рефлексогенных зон, слева живые. Кистевой аналог Россолимо справа. Самостоятельно не передвигается. Функции тазовых органов контролирует. EDSS — 7 баллов.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от весны 2015 г.: единственный фокус ишемии лобной доли слева, острый период, на фоне капиллярно-венозной мальформации, желудочковая асимметрия,  $D > S$ .

Магнитно-резонансная томография головного мозга через неделю после первичного исследования: отрицательная динамика. Глиальный ряд, метастазы?

Магнитно-резонансная томография головного мозга повторно, спустя еще 1 нед: отрицательная динамика. Вероятно, опухолеподобный РС? КСБ? Образование глиального ряда?

Магнитно-резонансная томография головного мозга спустя 1 мес от начала заболевания (рис. 2): визуализация патологической крупной зоны кольцеобразной структуры в левой заднебно-теменной области. В большей степени магнитно-резонансная картина соответствует КСБ, менее вероятно — новообразованию глиального ряда. В сравнении с представленным третьим исследованием существенной динамики изменений не отмечается.

Магнитно-резонансная томография головного мозга летом 2023 г. (рис. 3): динамика в виде уменьшения размеров за счет окружающего глиоза.

При исследовании ликвора отмечается только повышение уровня глюкозы до 3,9 ммоль/л (2,75–3,75 ммоль/л); 2-й тип синтеза олигоклональных антител.

Проведено медикаментозное лечение преднизолоном 100 мг внутрь через день на фоне гастропротективной и калийвосполняющей терапии, затем пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 5, далее в связи с неэффективностью — плазмаферез № 5 (2400 мл на курс). Пациентка



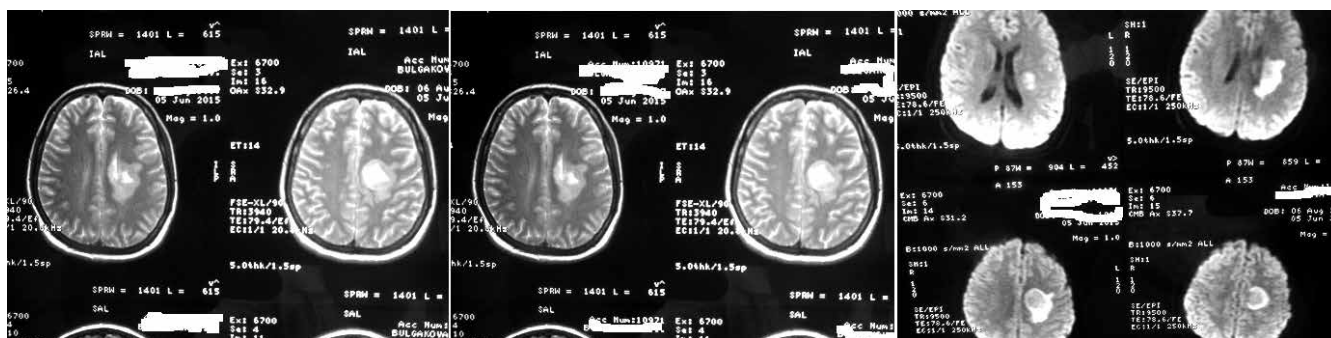


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки В. спустя 1 мес от начала заболевания. Пояснения в тексте  
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain of patient B. 1 month after the onset of the disease. Explanations are provided in the text

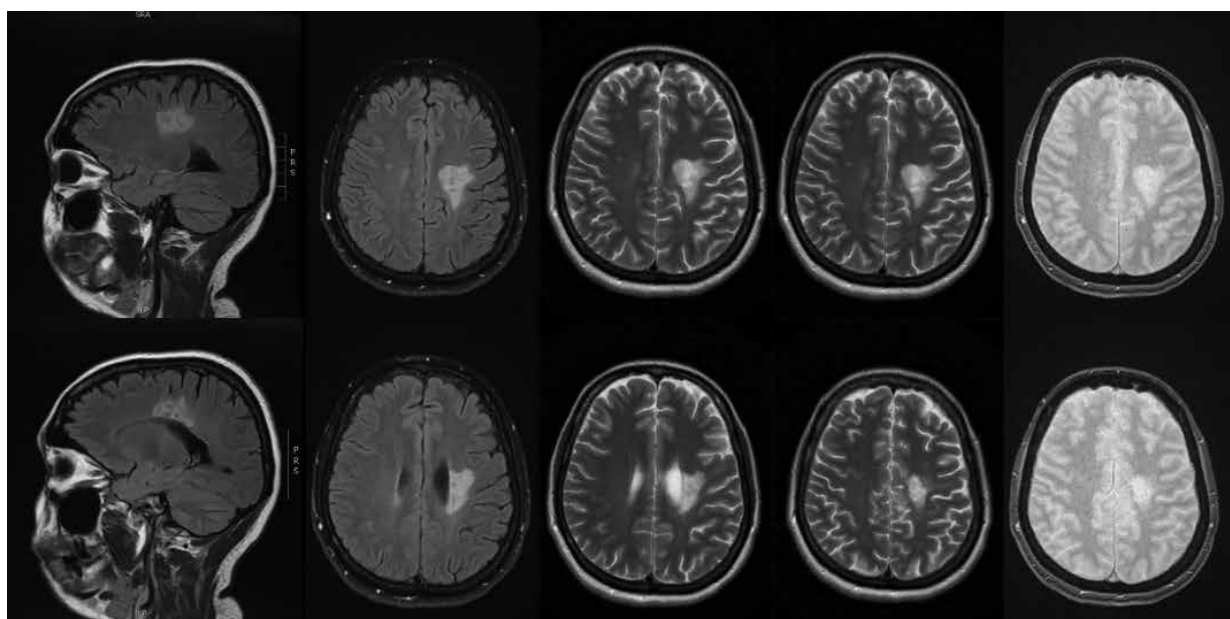


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки В. летом 2023 г. Пояснения в тексте  
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the brain of patient B. in summer 2023. Explanations are provided in the text

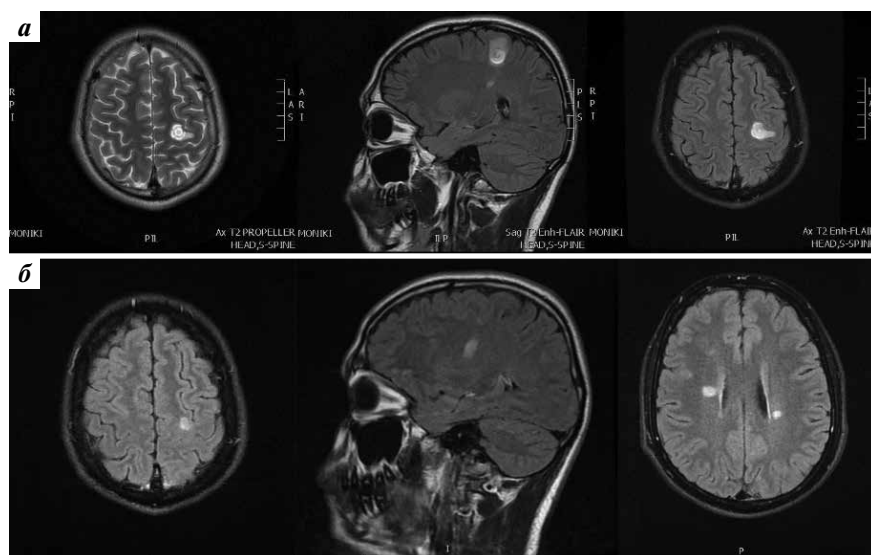
получала интерферон бета-1b подкожно в дозе 8 млн Ед через день. В динамике на фоне проведенной терапии отмечалось улучшение в виде нарастания мышечной силы в паретичных конечностях, пациентка смогла передвигаться самостоятельно на короткие дистанции.

При осмотре летом 2023 г. в неврологическом статусе: черепно-мозговые нервы интактны; сухожильные и надкостничные рефлексы: D = S, живые. Сила мышц S = 5 баллов, D = 4 балла. В позе Ромберга покачивается, при пяточно-коленной пробе — атаксия, более выраженная справа. Снижение глубокой чувствительности. Нарушение функции органов малого таза. Ходьба — более 500 м. EDSS — 3,5 балла.

### Клинический случай 3

**Пациент С., 18 лет.** С конца 2014 г. начал отмечать жжение в области правой лопатки, затем появилось онемение в правой руке, в течение года нарастали снижение вкуса, двоение в глазах, нарушение речи, глотания, координации. Летом 2015 г. начал отмечать онемение в правых конечностях, в правой половине лица, онемение языка. В июле 2015 г. присоединились нарушение походки и речи, изменение почерка. Мать пациента начала отмечать у него нарушение поведения, неряшливость. После длительного нахождения на солнце симптоматика нарастала.

Неврологический статус от осени 2015 г.: двоение при взгляде прямо, влево, вверх, вниз. Правая носогубная



**Рис. 4.** Пациент С., магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике: от осени 2015 г. (а) и от весны 2016 г. (б). Пояснения в тексте

**Fig. 4.** Patient C., magnetic resonance imaging of the brain in dynamics: from autumn 2015 (a) and from spring 2016 (б). Explanations are provided in the text

складка сглажена. Девиация языка вправо. Сила и тонус мышц не изменены. Сухожильные и надкостничные рефлексы: с рук  $D \geq S$ , живые. Коленные  $D = S$ , высокие с клонусом справа. Ахилловы  $D = S$ , высокие с поликинетическим ответом. Координация движений: пальце-носовую пробу выполняет с мимопаданием слева, пяточно-коленную пробу — с интенционным тремором слева. Чувствительные нарушения: левая гипестезия правой половины лица, правой половины тела, верхней и нижней конечности. В позе Ромберга легкая атаксия.

Неврологический статус от 2016 г.: сухожильные и надкостничные рефлексы оживлены без явной разницы сторон. Других очаговых симптомов на момент осмотра не выявлено.

Люмбальная пункция для определения типа синтеза антител не проводилась.

В неврологическом статусе от осени 2020 г.: активно жалоб не предъявляет, сухожильные рефлексы оживлены,  $D = S$ . Мочеиспускание затруднено, болезненно. Утомляемость повышена. Ходьба самостоятельная, без ограничений. EDSS — 1,5 балла.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от лета 2015 г.: картина многочисленных очагов головного мозга может соответствовать демиелинизирующему процессу.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от осени 2015 г. (рис. 4, а): картина очагового демиелинизирующего поражения вещества головного мозга с супра- и инфратенториальной локализацией очагов, с визуализацией крупного очага в субкортикальных отделах левого полушария (дифференцировать между КСБ

и псевдотуморозной формой РС), без вовлечения в процесс мозолистого тела, с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера.

Осенью 2015 г. проведен курс пульс-терапии метилпреднизолоном с положительной динамикой, назначен глатирамера ацетат.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от весны 2016 г. (рис. 4, б): при сравнении с предыдущим исследованием от осени 2015 г. отмечается динамика течения демиелинизирующего процесса в виде изменения сигнальных характеристик ранее выявленных очагов и появления 1 нового очага.

С 2016 г. пациент начал отмечать эпизоды нарушения речи, сопровождающиеся ощущением вибрации в правой руке и позвоночнике, длительностью 5–7 с, возникающие ежедневно, с частотой около 10 раз в день.

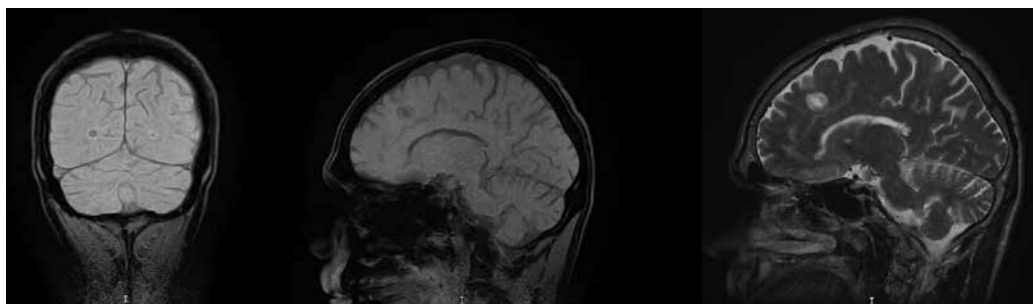
Магнитно-резонансная томография головного мозга от весны 2018 г.: без динамики по сравнению с весной 2016 г.

Пациент наблюдался неврологом в динамике, с лета 2017 г. по весну 2024 г.: жалобы отсутствовали, обострений заболевания не отмечал. Получал глатирамера ацетат; переносимость препарата пациентом отмечена как удовлетворительная. Перестал принимать препараты, изменяющие течение РС, с 2020 г.

#### Клинический случай 4

**Пациент D.** Дебют заболевания в 36 лет, когда впервые отметил снижение зрения на правый глаз. Обращался к офтальмологу, получал терапию, спустя некоторое время зрение восстанавливалось. Второй эпизод ухудше-





**Рис. 5.** Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента D. Пояснения в тексте

**Fig. 5.** Magnetic resonance imaging of the brain of patient D. Explanations are provided in the text

ния зрения отмечен весной 2022 г.; пациент обратился к офтальмологу, получал терапию (курс трофической терапии, дексаметазон), без выраженного клинического эффекта. Позднее, помимо ухудшения зрения на правый глаз и сужения полей зрения, присоединилось ощущение онемения в ногах, преимущественно утром.

Клинически отмечается горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, более выраженный при крайнем отведении взгляда вправо. Сухожильные и надкостничные рефлексы: с рук  $S < D$ , оживленные справа, с расширением рефлексогенных зон. Коленные рефлексы  $D = S$ , оживленные, с расширением рефлексогенных зон. Ахилловы рефлексы  $D = S$ , оживленные. В позе Ромберга атаксия. Чувствительные нарушения: вибрационная чувствительность снижена (с рук  $D = S = 7$  ГрЕД, с ног  $D = S = 6$  ГрЕД). Самостоятельная ходьба не ограничена (более 500 м), EDSS — 2,5 балла.

Анализ на определение олигоклональных антител от лета 2022 г.: 2-й тип синтеза.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от весны 2022 г.: картина демиелинизирующего заболевания белого вещества головного мозга. МРТ, выполненная через 10 дней от первичной (рис. 5): Бало-подобный очаг в левой лобной области с признаками накопления парамагнетика.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от весны 2023 г.: без признаков активности процесса с наличием Бало-подобного очага в левой лобной области без признаков накопления парамагнетика. По сравнению с предыдущей МРТ не отмечено накопления парамагнетика очаговыми изменениями в веществе головного мозга.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от весны 2024 г.: по сравнению с МРТ от весны 2023 г. — без появления новых активных очагов.

Пациент получает анти-В-клеточную терапию препаратом окрелизумаб 600 мг; на фоне терапии нежелательных явлений не отмечал. В целом проведено 4 курса. Отмечается клиническое прогрессирование: EDSS летом 2024 г. — 3 балла за счет сужения полей зрения на правый глаз и усиления мозжечковой симптоматики.

## Клинический случай 5

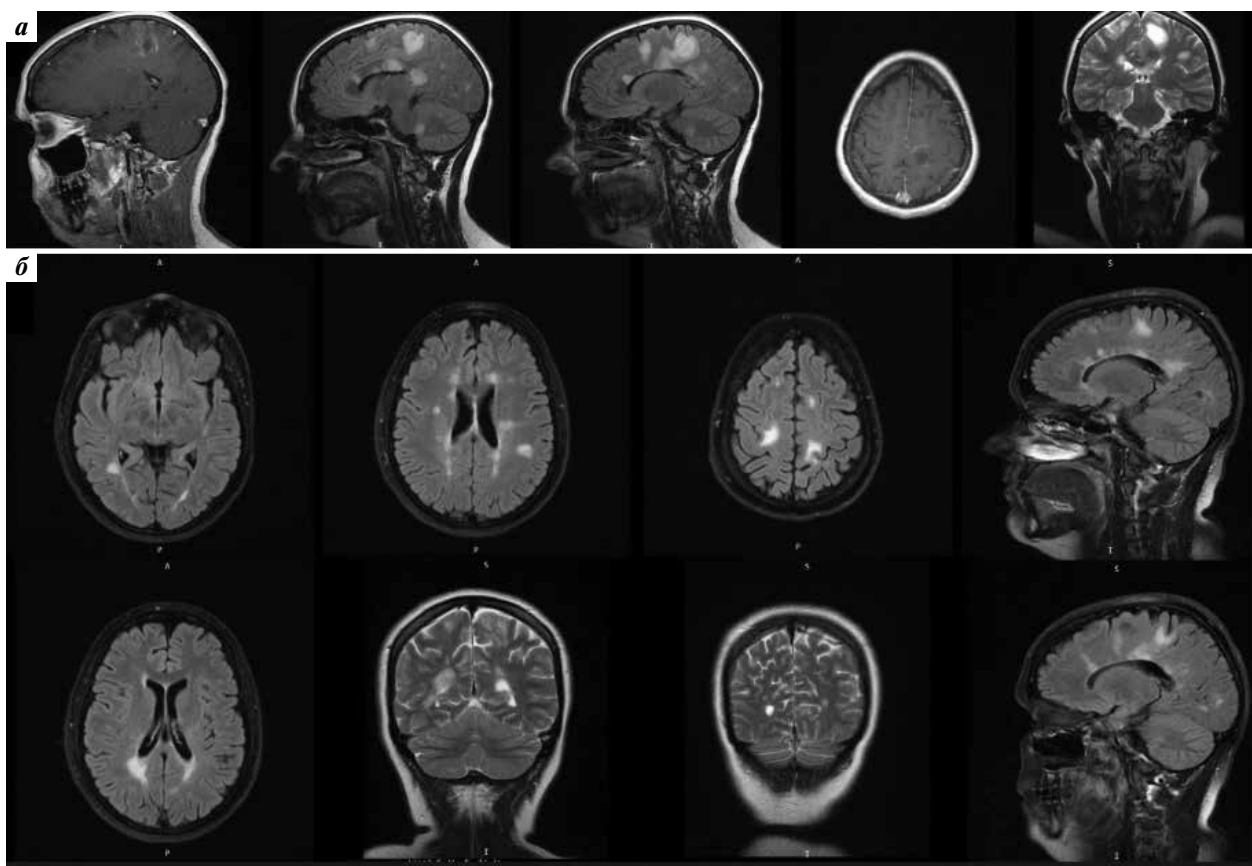
**Пациентка Е.** В возрасте 28 лет отмечала эпизод снижения зрения на правый глаз, был установлен диагноз ретробульбарного неврита. Второй эпизод ухудшения самочувствия возник в 32 года, когда зимой 2021 г. она подвернула правую ногу, обратилась в травмпункт и по возвращении домой отметила слабость в правой ноге, нарушение речи. Неврологический статус от зимы 2021 г.: черепно-мозговые нервы интактны. Сила и тонус мышц не изменены. Сухожильные и надкостничные рефлексы: с рук  $D = S$ , живые. Коленные рефлексы  $D < S$ , высокие. Ахилловы рефлексы  $D = S$ , оживлены. Клонус обеих стоп. Симптом Бабинского справа. В позе Ромберга при закрытых глазах легкая атаксия. Болевая чувствительность сохранена; вибрационная чувствительность снижена: в руках сохранена, в ногах  $D$  — норма,  $S = 6$  ГрЕД. Походка не изменена, свободная ходьба не ограничена, EDSS — 1,5 балла.

Исследование спинномозговой жидкости от зимы 2021 г.: 2-й тип синтеза олигоклональных антител. МРТ головного мозга от зимы 2021 г. (рис. 6, а): множественные очаги демиелинизации головного мозга супра- и инфратенториальной локализации с вовлечением в патологический процесс мозолистого тела, с признаками нарушения целостности гематоэнцефалического барьера. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном с положительным эффектом.

Магнитно-резонансная томография головного мозга от весны 2022 г.: неактивная стадия, уменьшение размера очагов и фокусов. В остальном без отрицательной динамики.

Магнитно-резонансная томография головного мозга (рис. 6, б), шейного и грудного отделов позвоночника от осени 2022 г.: без признаков активности процесса и без динамики на уровне головного мозга; в шейном отделе — единичные очаги демиелинизации, без активности процесса; в грудном отделе очагов демиелинизации не выявлено. При последующих МРТ, проводимых раз в год, — без активности процесса и отрицательной динамики.

С осени 2021 г. пациентка получает анти-В-клеточную терапию препаратом окрелизумаб 600 мг, проведено 6 кур-



**Рис. 6.** Пациентка Е., магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике: от зимы 2021 г. (а) и от осени 2022 г. (б). Пояснения в тексте

**Fig. 6.** Patient E., magnetic resonance imaging of the brain in dynamics: from winter 2021 (a) and from autumn 2022 (б). Explanations are provided in the text

сов, без нежелательных явлений. Отмечена положительная динамика в виде уменьшения двигательного дефицита.

### Клинический случай 6

**Пациентка F., 36 лет.** Летом 2018 г. почувствовала остро возникшую выраженную слабость в левых конечностях. В неврологическом статусе: левосторонний гемипарез до 4 баллов. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные и надкостничные рефлексы  $D < S$ , слева оживлены. Рефлекс Бабинского слева. Походка с прихрамыванием на левую ногу.

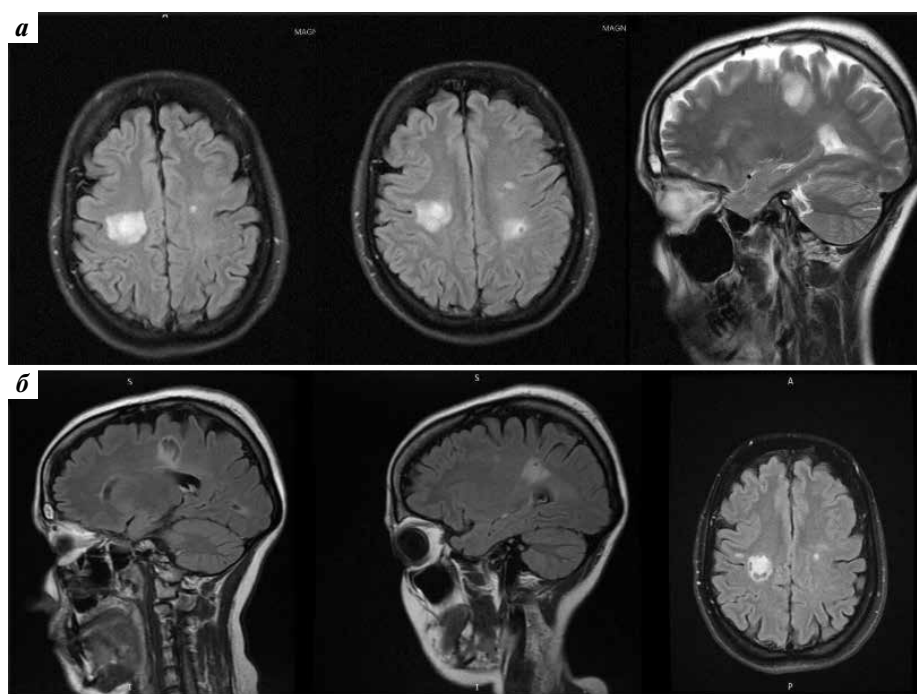
Компьютерная томография головного мозга от лета 2018 г.: ишемические изменения в теменной доле справа — картина ишемического инсульта в бассейне средней мозговой артерии справа.

Магнитно-резонансная томография головного мозга спустя 1 нед после компьютерной томографии (рис. 7, а): картина демиелинизирующего заболевания, активная фаза. Через 1,5 мес выполнена повторная МРТ головного

мозга (рис. 7, б): картина многоочагового демиелинизирующего поражения вещества головного мозга (супра- и интратенториально, без вовлечения в процесс мозолистого тела), с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (1 интратенториальный очаг накопления контрастного препарата), с наличием 2 крупных фокусов патологического сигнала — более вероятно, атипичная форма демиелинизации (КСБ?).

Исследование зрительных вызванных потенциалов на вспышку от осени 2018 г.: нарушений функции быстропроводящих волокон зрительных путей демиелинизирующего характера не выявлено. Исследование спинномозговой жидкости от осени 2018 г.: незначительное повышение уровней глюкозы до 4,0 ммоль/л (2,75–3,75 ммоль/л) и хлора до 128 ммоль/л (113–125 ммоль/л). Уровень белка и цитоз в ликворе в пределах нормы, роста нет. Первый тип синтеза олигоклональных антител.

Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 5.



**Рис. 7.** Пациентка F., магнитно-резонансная томография головного мозга в динамике: спустя 1 нед после компьютерной томографии (а) и через 1,5 мес (б). Пояснения в тексте

**Fig. 7.** Patient F., magnetic resonance imaging of the brain in dynamics: 1 week after computed tomography (a) and 1.5 months later (б). Explanations are provided in the text

В вышеописанных клинических случаях проводилась дифференциальная диагностика между РС, КСБ, а также рядом опухолевых новообразований и инфекционным поражением головного мозга.

Учитывая отсутствие выраженного масс-эффекта и быстрое прогрессирование симптоматики, нет указаний на опухолевую природу процесса. Также с учетом отсутствия лихорадки и изменений при проведении исследования ликвора методом полимеразной цепной реакции, посева ликвора на флору и чувствительность можно исключить инфекционную природу вышеописанных случаев.

Поскольку было установлено, что в основе природы патологического процесса, представленного в вышеописанных случаях, лежит именно демиелинизация с формированием характерного для КСБ очага, наиболее неоднозначным представляется вопрос о том, является ли КСБ в данных случаях разновидностью РС или же отдельным заболеванием, возможно, даже протекающим параллельно с РС.

Для решения этого вопроса необходимы проведение МРТ в дебюте заболевания (к сожалению, в ряде случаев МРТ была проведена далеко не сразу), анализ на тип синтеза олигоклональных антител в динамике (в ряде случаев 1-й тип синтеза со временем «перехо-

дит» во 2-й) и самое главное — длительное катамnestическое наблюдение.

По нашему мнению, случаи 1, 3 и 6 можно с большей вероятностью отнести к «истинному» КСБ, а 2, 4 и 5 — к Бало-подобной форме РС. Однако ни у одного пациента нельзя исключить пересмотра диагноза по мере поступления новой клинической информации.

Выявленный 1-й тип синтеза при исследовании ликвора на олигоклональные антитела в случаях 1 и 6 с большей вероятностью противоречит РС, поскольку при РС олигоклональные полосы G (IgG) обнаруживаются более чем в 90 % случаев [2]. В случаях 2, 4 и 5 выявлен 2-й тип синтеза, что косвенно подтверждает их принадлежность к варианту РС.

Анализ представленных клинических случаев свидетельствует о том, что и в настоящее время ранняя диагностика КСБ сложна для специалистов по причине гетерогенности клинической картины, а также в связи с тем, что в начале заболевания концентрический рисунок на томограмме может быть неявно выраженным, что напоминает картину нейровизуализации при новообразовании, рассеянном энцефаломиелите или очаге ишемии. Однако отличительные особенности нейровизуализации на более поздней стадии, представляющие собой чередующиеся слои нетронутого и пораженного

миелина, впоследствии способствуют подтверждению клинического диагноза. Также в целях верификации могут применяться более современные методы диагностики, например магнитно-резонансная перфузия, магнитно-резонансная трактография белого вещества, магнитно-резонансная спектроскопия.

Точная диагностика имеет первостепенное значение для оценки прогноза и выбора тактики дальнейшего ведения пациентов. Поскольку в настоящее время не разработано четких критериев выбора терапии,

лечение КСБ сводится к стратегиям терапии более изученного РС.

Учитывая значительную гетерогенность случаев КСБ в рамках течения заболевания (монофазных или рецидивирующих), можно предположить, что данная патология не является единой нозологической единицей, а следовательно, требуются дальнейшие иммунологические исследования, направленные на более детальное изучение различий между КСБ и РС с точки зрения иммунопатогенеза.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Baló J. Leukoencephalitis periaxialis concentrica. Ról Magy Orv Arch 1927;28:108–24 (translated: Encephalitis periaxialis concentrica. Arch Neurol Psychiatry 1928;19:242–64). DOI: 10.1001/archneurpsyc.1928.02210080044002
2. Carta S., Ferraro D., Ferrari S. et al. Oligoclonal bands: Clinical utility and interpretation cues. Crit Rev Clin Lab Sci 2022;59(6):391–404. DOI: 10.1080/10408363.2022.2039591
3. Jarius S., Würthwein C., Behrens J.R. et al. Baló's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: Results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. J Neuroinflammation 2018;15(1):22. DOI: 10.1186/s12974-017-1043-y
4. Jolliffe E.A., Guo Y., Hardy T.A. et al. Clinical and radiologic features, pathology, and treatment of Baló concentric sclerosis. Neurology 2021;97(4):414–22. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012230
5. Schilder P. Zur Frage der Encephalitis periaxialis diffusa (sogenannte diffuse Sklerose). Z Gesamte Neurol Psychiatr 1913;15:359–76. DOI: 10.1007/BF02895263
6. Siemerling E., Creutzfeldt H.G. Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis. Arch Psychiatr Nervenkr 1923;68:217–44. DOI: 10.1007/BF01835678
7. Stadelmann C., Ludwin S., Tabira T. et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. Brain 2005;128(5):979–87. DOI: 10.1093/brain/awh457
8. Tzanetakos D., Vákrakou A.G., Tzartos J.S. et al. Heterogeneity of Baló's concentric sclerosis: A study of eight cases with different therapeutic concepts. BMC Neurol 2020;20(1):400. DOI: 10.1186/s12883-020-01971-2

### ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Бенидзе / A.A. Benidze: <https://orcid.org/0000-0002-6846-7876>  
 А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>  
 Е.О. Овчинникова / E.O. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0009-0001-1864-2381>  
 С.А. Сьянов / S.A. Syanov: <https://orcid.org/0009-0009-1715-3971>  
 А.Н. Пешкин / A.N. Peshkin: <https://orcid.org/0009-0009-9726-7679>

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

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

Статья поступила: 13.03.2025. Принята к публикации: 11.05.2025. Опубликовано онлайн: 31.07.2025.  
 Article submitted: 13.03.2025. Accepted for publication: 11.05.2025. Published online: 31.07.2025.



# Школьная дезадаптация в практике детского невролога

С.А. Чекалова<sup>1</sup>, Е.И. Карпович<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Сеть семейных медицинских центров № 1»; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Каретная, 8, стр. 6;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603005 Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211

**Контакты:** Светлана Александровна Чекалова [chekalovasa@yandex.ru](mailto:chekalovasa@yandex.ru)

В современных условиях период систематического образовательного процесса оказывает большое влияние на соматическое и нервно-психическое здоровье детей, а действие различных, в том числе и внутришкольных, медико-социальных, факторов может приводить к возникновению психосоматических нарушений. Если ребенок не справляется с требованиями новой социальной среды, у него появляются различные соматические и психоневрологические симптомы, мы можем говорить о нарушении процессов адаптации и формировании школьной дезадаптации – социально-психолого-педагогического явления, служащего результатом нарушения адаптационного механизма социализации личности. В развитии школьной дезадаптации большая роль принадлежит особенностям школьной среды и личности ребенка с акцентом на его воспитание, межличностные и внутрисемейные отношения; подчеркивается важность предшествующего фона. Среди компонентов школьной дезадаптации в настоящее время рассматривают когнитивный (познавательный), личностный (эмоционально-оценочный), поведенческий и физиологический. Большое внимание уделяется школьной тревожности. Отмечено, что нередко к школьной дезадаптации у детей могут приводить трудности обучения, среди этиологических факторов которых особое внимание уделено когнитивным нарушениям, расцениваемым как субъективно и объективно выявляемое снижение познавательных функций в сравнении с индивидуальным либо средним возрастным образовательным уровнем. Показано, что наряду с различными методиками психолого-педагогической и логопедической коррекции значимое место в лечении когнитивных нарушений у детей занимает медикаментозная терапия с применением ноотропных препаратов. Отмечена высокая эффективность холина альфосцерата (Церетон) в лечении когнитивных нарушений у детей. Представлены основные принципы коррекции школьной дезадаптации, имеющие комплексный и междисциплинарный характер. В целом отмечено, что в настоящее время школьная дезадаптация остается актуальной проблемой, решение которой носит междисциплинарный характер и возможно при взаимодействии медицинских работников, педагогов, родителей и детей.

**Ключевые слова:** школьная дезадаптация, обучающиеся, образовательная организация, когнитивные нарушения, социализация, холин альфосцерат (Церетон)

**Для цитирования:** Чекалова С.А., Карпович Е.И. Школьная дезадаптация в практике детского невролога. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):61–70.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-61-70>

## School maladjustment in the practice of a pediatric neurologist

S.A. Chekalova<sup>1</sup>, E.I. Karpovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup>LLC “Network of Family Medical Centers No. 1”; Build. 6, 8 Sadovaya-Karetnaya St., Moscow 127006, Russia;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Children’s Clinical Hospital; 211 Vaneeva St., Nizhny Novgorod 603005, Russia

**Contacts:** Svetlana Aleksandrovna Chekalova [chekalovasa@yandex.ru](mailto:chekalovasa@yandex.ru)

In modern conditions, the period of systematic educational process has a great influence on somatic and neuropsychiatric health of children, and the action of various, including intra-school, medical and social factors, can lead to the emergence of psychosomatic disorders. If a child does not cope with the requirements of the new social environment, he develops various somatic and psychoneurological symptoms, we can talk about a violation of the adaptation processes and the formation of school maladjustment – a socio-psychological-pedagogical phenomenon resulting from a violation



of the adaptive mechanism of personality socialization. In the development of school maladjustment, a large role belongs to the characteristics of the school environment and the child's personality with an emphasis on his upbringing, interpersonal and intra-family relationships; the importance of the previous background is emphasized. Among the components of school maladjustment, cognitive, personal (emotional-evaluative), behavioral and physiological are currently considered. Much attention is paid to school anxiety. It is noted that school maladjustment in children can often be caused by learning difficulties, among the etiological factors of which special attention is paid to cognitive impairments, assessed as a subjectively and objectively detectable decrease in cognitive functions in comparison with an individual or average age educational level. It is shown that along with various methods of psychological, pedagogical and speech therapy correction, drug therapy with nootropic drugs occupies a significant place in the treatment of cognitive impairment in children. The high efficiency of choline alfoscerate (Cere-ton) in the treatment of cognitive impairment in children is noted. The main principles of correction of school maladjustment are presented, which have a complex and interdisciplinary nature. In general, it is noted that at present, school maladjustment remains an urgent problem, the solution of which is interdisciplinary in nature and is possible with the interaction of health workers, teachers, parents and children.

**Keywords:** school maladjustment, students, educational organization, cognitive impairment, socialization, choline alfoscerate (Cere-ton)

**For citation:** Chekalova S.A., Karpovich E.I. School maladjustment in the practice of a pediatric neurologist. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):61–70. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-61-70>

Период школьного обучения оказывает большое влияние на соматическое и нервно-психическое здоровье ребенка. При этом имеется уникальная возможность решения задач сбережения здоровья в течение периода роста и развития ребенка. Это обусловлено длительностью обучения, когда влияние различных, в том числе и внутришкольных, медико-социальных, факторов может приводить к нарушению психоэмоционального состояния и возникновению у детей различных психосоматических нарушений. Большое значение уделяется условиям обучения, объему учебной и внеучебной нагрузки [5, 13]. При этом отмечено, что, если ребенок хорошо социально адаптирован, он будет мотивирован на высокие академические достижения [19, 58].

В процессе систематического образовательного процесса происходят постоянная активная социальная адаптация и перестройка познавательной и эмоционально-волевой сфер ребенка, что связано с появлением новых видов деятельности. В процессе социализации большое значение уделяется периодам кардинальной смены деятельности, которые нередко сочетаются и с кризисами детского возраста: начало систематического образовательного процесса, переход в среднее звено, начало профильного обучения, период выбора будущей профессии. Большое значение в эти периоды имеет удовлетворение 3 основных психологических потребностей: в автономии, в дружбе и принадлежности, а также в компетентности. Степень удовлетворенности этих потребностей напрямую влияет на просоциальное и антиобщественное поведение детей [4, 5, 61].

В настоящее время многие исследователи рассматривают адаптацию детей к периоду школьного обучения как сложный процесс их приспособления к обра-

зовательному учреждению, новому детскому коллективу и педагогам на основе перестройки познавательной, мотивационной и эмоционально-волевой сфер ребенка [1, 4, 46]. При этом именно успешность адаптации оказывает значимое влияние на самооценку и психологическое состояние ребенка, его субъективное отношение к школе и формирование учебной мотивации, определяя в дальнейшем и уровень академической успешности [2, 6, 9, 16, 17, 22, 41, 45, 47, 58]. При оценке адаптации учитывают соматический и нервно-психический статусы ребенка, результаты обучения по школьной программе, уровень овладения навыками, умениями и знаниями в процессе учебы, степень психологического комфорта ребенка в школьном коллективе и семье, его личностные и эмоциональные особенности [3]. Выделяют объективные и субъективные критерии адаптации. Среди объективных критериев, помимо других, рассматривают продуктивность и успешность деятельности, положение ребенка в социуме; среди субъективных — эмоциональное состояние, самочувствие и активность ребенка в процессе учебной деятельности.

Модель школьной адаптации включает оценку 3 основных направлений: академическая адаптация характеризует степень соответствия поведения ребенка требованиям педагога и школьного коллектива в целом; социальная — отражает успешность коммуникации ребенка в новом коллективе и его положение в новой социальной среде; личностная — характеризует уровень принятия ребенком самого себя как обучающегося [48, 50].

В процессе физиологической адаптации к школе в настоящее время рассматривают острую и подострую фазы. Острая фаза характеризуется разнообразными

симптомами соматического и психоневрологического неблагополучия. При легкой адаптации симптомы нормализуются в течение 10–15 дней; при адаптации средней тяжести — в течение месяца; тяжелая адаптация может длиться до полугода. Длительность подострой фазы чаще составляет 3–5 мес. В этот период отмечается нормализация поведения ребенка, соматические и психоневрологические симптомы уменьшаются. Исследователи отмечают, что практически половина первоклассников успешно адаптируются к новым условиям, 35–40 % имеют различные проблемы, а у 15 % детей появляются выраженные симптомы нарушения адаптации. Вместе с тем нарушение работы регуляторных систем может сохраняться в течение всего учебного года [14, 42]. Особого внимания в адаптационный период требуют «неорганизованные» дети, которые до школы воспитывались дома. В таких случаях успешность обучения в школе полностью определяется возможностями родителей. Однако нередко у таких детей в новом коллективе снижена мотивация [10]. Важная роль в профилактике дезадаптации отводится хорошим отношениям между ребенком и родителями, а высокий социальный статус родителей и сформированные социальные навыки у детей приводят к лучшей адаптации в начальной школе [19, 52].

Условно исследователи выделяют высокий, средний и низкий уровни адаптации первоклассников к школьному обучению [23]. Высокий уровень адаптации характеризуется тем, что дети быстро осваиваются в школе, находят новых друзей, они доброжелательны и спокойны, выполняют все требования педагога и легко усваивают учебный материал, занимают в классе благоприятное статусное положение. При среднем уровне период адаптации более длительный, дети испытывают трудности при общении с педагогами и одноклассниками, отвлекаются на уроках, на замечания педагога нередко реагируют обидами и слезами. Низкий уровень адаптации преобладает у обучающихся с имеющимися социально-психологическими трудностями. Ученики отрицательно или индифферентно относятся к школе, отмечают различные нарушения самочувствия, пассивны, не имеют друзей, испытывают трудности при выполнении самостоятельной работы. Нередко у них выявляются поведенческие нарушения.

Если ребенок не справляется с требованиями новой социальной среды, не может подстроиться под происходящие изменения и у него возникают различные соматические и психоневрологические симптомы, можно говорить о нарушении процессов адаптации и формировании школьной дезадаптации [4, 48].

В целом дезадаптация является результатом нарушения адаптационного механизма социализации личности и имеет большое социально-психолого-педагогическое значение [35, 49]. В настоящее время рассматриваются

различные подходы в определении школьной дезадаптации. В рамках медико-биологического подхода школьная дезадаптация рассматривается как частный случай нарушения у ребенка общей способности к психической адаптации в связи с какими-либо патологическими факторами [8, 35, 49]. При этом большое внимание уделяется различным нарушениям психоневрологического здоровья, а педагог направляет таких детей к врачу-специалисту (неврологу, психиатру) для выявления возможных заболеваний и проведения необходимой, в том числе медикаментозной, коррекции.

Сторонники социально-психологического подхода рассматривают школьную дезадаптацию как невозможность школьного обучения в связи с природными способностями ребенка и особенностями его взаимодействия с окружающими в условиях индивидуальной микросоциальной среды. Ведущими причинами дезадаптации при этом являются как особенности ребенка, не позволяющие в полной мере реализовать его способности, так и особенности микросоциального окружения и неадекватные условия школьного обучения. Особое внимание уделяется личностному и социальному аспектам адаптационного процесса [30, 35].

Некоторые авторы рассматривают школьную дезадаптацию как преимущественно социально-педагогическое явление, в формировании которого определяющее значение принадлежит педагогическим и непосредственно школьным факторам, а в качестве пускового момента рассматривается несоответствие возможностей ребенка и предъявляемых к нему педагогических требований [35, 39, 51].

В настоящее время выделяют 2 основных группы predisposing факторов формирования дезадаптационных нарушений, что необходимо учитывать при создании системы профилактики и разработки в дальнейшем коррекционных мероприятий.

Первая группа факторов риска связана с особенностями школьной среды. В данном контексте основное внимание уделяется несоответствию методик и технологий обучения возрастным и функциональным возможностям обучающихся, наличию неадекватных стратегий обучения и педагогического взаимодействия, нерациональной организации учебного процесса (в том числе физкультурно-оздоровительной работы), недостаточному уровню грамотности педагогов и родителей в вопросах охраны и укрепления здоровья, дефициту контроля со стороны медицинских работников, снижению уровня профилактической работы по формированию здорового образа жизни [4, 5]. Для предупреждения действия факторов риска школьной среды большое значение имеет обучение в подготовительном классе образовательной организации, где ребенок планирует обучаться. Обучение навыкам организации учебной деятельности, налаживание позитивных

отношений между ребенком и родителями также будет иметь положительное влияние на школьную адаптацию [4, 5].

Вторая группа факторов риска развития школьной дезадаптации — особенности личности ребенка, его дошкольного развития, воспитания, межличностных и внутрисемейных взаимоотношений. Среди социально-психологических особенностей важно выявление семейной и педагогической запущенности ребенка, неблагоприятных личностных качеств, сформированных до школы (эгоцентризм, агрессивность и др.).

В развитии школьной дезадаптации важное значение имеет наличие неблагоприятного соматического и психоневрологического фона. Большое внимание уделяется задержке речевого развития, синдрому когнитивных нарушений, тикам, астеническим и тревожным расстройствам, синдрому дефицита внимания и гиперактивности и другим нервно-психическим нарушениям, тяжелым соматическим заболеваниям.

В современных условиях рассматриваются несколько компонентов школьной дезадаптации [3, 50]. Когнитивный (познавательный) компонент — это неуспешность обучения по программе, соответствующей возрасту и способностям ребенка, которая нередко проявляется низкими баллами по различным предметам, недостаточностью имеющихся знаний, умений и навыков. Личностный (эмоционально-оценочный) компонент характеризует нарушение отношения ребенка к обучению и жизненной перспективе, связанной с учебой в целом. Поведенческий компонент выражается в различных, нередко повторяющихся поведенческих нарушениях. Физиологический компонент представлен жалобами на головные боли и боли в животе, тревожными и астеническими расстройствами, нарушениями сна и аппетита, навязчивыми действиями и другими симптомами [14, 20, 30, 50].

При рассмотрении эмоционального неблагополучия в рамках школьной дезадаптации большое внимание уделяется формированию школьной тревожности. Это специфический вид тревожности, характерный для ситуаций взаимодействия ребенка с различными компонентами образовательной среды, включающими физическое пространство школы, взаимодействие с одноклассниками, педагогами и родителями и непосредственно программу обучения [49]. При этом большое внимание уделяется неспособности ребенка справиться со школьной программой, неадекватным ожиданиям со стороны родителей, неблагоприятным отношениям с педагогами, учебным перегрузкам и проблемам во взаимоотношениях со сверстниками. Однако нередко тревожные дети достигают высоких результатов и оцениваются педагогами как успешные обучающиеся, что, к сожалению, часто происходит за счет состояния здоровья ребенка и характеризуется ухудшением самочувствия

к концу учебного года. Кроме того, нередко именно у тревожных детей случаются срывы во время социально значимых ситуаций (контрольные работы, экзамены и др.) [32]. Важно помнить, что коррекция тревожных расстройств способствует компенсации психосоматических нарушений и восстановлению социальной адаптации детей.

Итоги проекта «Здоровое будущее», проведенного сотрудниками Приволжского исследовательского медицинского университета (обследовано более 2300 обучающихся 1–2-х классов), показали, что у 14,9 % детей выявлен низкий уровень школьной дезадаптации, у 6 % — средний, у 0,9 % — высокий. При этом, по оценке педагогов, у детей наиболее часто встречались дефицит внимания (у 21,2 % — легкие проявления, у 4,8 % — выраженные), реакции оппозиции (7,9 и 2,1 % соответственно), проявления гиперактивности (7,8 и 2,9 % соответственно) и импульсивности (8,4 и 2,6 % соответственно), тревожно-депрессивные симптомы (8,8 и 1 % соответственно), девиантные формы поведения (2 и 0,4 % соответственно). При анализе поведенческих нарушений в рамках синдрома школьной дезадаптации в динамике от 1-го ко 2-му году обучения отмечено увеличение встречаемости легкой формы (до 2 раз). Однако в целом на 2-м году обучения школьники демонстрировали противоречивые изменения показателей дезадаптированности. Так, по данным родителей, эти показатели растут (при неизменной частоте встречаемости высокого уровня отмечен рост частоты встречаемости низкого уровня — на 2,8 % и среднего — на 0,5 %), а по данным педагогов, напротив, снижаются (снижение на 2,9 % низкого уровня школьной дезадаптации, на 1,3 % — среднего, на 0,6 % — высокого). Было отмечено, что педагоги, имея достаточный социальный опыт, давали более объективные оценки [21]. При обследовании 120 практически здоровых детей с целью анализа адаптационных способностей и дезадаптивных нарушений у детей младшего школьного возраста было выявлено, что лишь 56 % учеников практически здоровы и хорошо адаптированы к школьным нагрузкам. В остальных случаях были выявлены различные степени и формы школьной дезадаптации: дезадаптация, связанная с когнитивной функцией, наблюдалась у 14 % детей, эмоциональное отношение к процессу обучения было нарушено у 18 % детей, а у 12 % детей наблюдалась неспособность справиться с нарушениями в поведении [56].

Вместе с тем нередко к формированию школьной дезадаптации могут приводить трудности обучения — это комплекс педагогических и социальных проблем, которые, возникая в процессе систематического образовательного процесса, характеризуются низким уровнем учебной деятельности и приводят к формированию психосоматических нарушений, снижению

успеваемости и дезадаптации [5, 33, 34]. Нередко у детей с трудностями обучения уже в начале обучения в школе выявляются соматическая незрелость, низкий уровень психологической готовности к обучению в школе, недостаточная социальная компетентность. Возникновение трудностей обучения может быть связано как с особенностями познавательной деятельности ребенка (в том числе с задержкой психоречевого развития, снижением интеллекта и т.д.), так и с особенностями личностных характеристик обучающегося, неблагоприятными условиями социальной среды и системы воспитания [33]. При этом важно оценивать когнитивные функции и как можно раньше выявлять когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения — это собирательный термин для обозначения различных нарушений высших психических функций (восприятия, внимания, памяти, зрительно-моторной координации, интеллекта) в результате расстройств процессов получения, переработки и анализа информации; это субъективно и объективно выявляемое снижение познавательных функций в сравнении с индивидуальным либо средним возрастным образовательным уровнем [13, 26, 28, 29, 44].

В многочисленных исследованиях показано, что наряду с различными методиками психолого-педагогической и логопедической коррекции значимое место в лечении когнитивных нарушений у детей занимает медикаментозная терапия с использованием ноотропных препаратов [11, 13, 25, 27, 29, 31]. По определению Всемирной организации здравоохранения, ноотропные препараты оказывают активирующее действие на обучение, улучшают память и умственную деятельность, т.е. когнитивные функции, а также повышают устойчивость мозга к гипоксии и токсическим воздействиям [31].

В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность в лечении когнитивных нарушений у детей холина альфосцерата (Церетон), который является холиномиметиком центрального действия с преимущественным влиянием на центральную нервную систему [7, 12, 38, 43, 57]. Холина альфосцерат — представитель класса фосфохолинов, холиновый эфир sn-глицеро-3-фосфата, он является компонентом фосфатидилхолинов (лецитинов), в котором 2 гидроксигруппы глицерина этерифицированы жирными кислотами [40, 62]. Холина альфосцерат (Церетон) легко проходит через гематоэнцефалический барьер и метаболизируется с образованием 2 основных действующих веществ: холина (предшественника ацетилхолина) и глицерофосфата (компонента мембран нейронов) [40, 54, 55].

Известно, что холинергическая иннервация играет важную роль в поддержании функциональной активности различных отделов коры больших полуша-

рий, обеспечении когнитивных процессов [60]. Показано, что Церетон обладает способностью стимулировать выделение ацетилхолина из пресинаптических терминалей и в естественных условиях, это способствует повышению холинергической трансмиссии, улучшению передачи нервных импульсов и оказывает прямое положительное воздействие на когнитивные функции [15, 59]. Выявлено, что увеличение выделения ацетилхолина в гиппокампе на фоне приема холина альфосцерата коррелирует с улучшением памяти и внимания, повышением продуктивности интеллектуальной деятельности [60]. Терапевтическая эффективность Церетона определяется также прямым влиянием на другие церебральные нейротрансмиттерные системы: норадренергическую и дофаминергическую, при этом альфа-адреноблокирующее действие препарата, как предполагается, может способствовать улучшению кровотока и нормализации пространственно-временных характеристик спонтанной биоэлектрической активности мозга [40].

Второй образующийся метаболит холина альфосцерата — глицерофосфат — является предшественником фосфатидилхолина, входящего в состав фосфолипидов (гидрофобного слоя) нейрональных мембран, и способствует нейропротекции и активации церебральных репаративных процессов [18, 53]. В целом Церетон обладает разнообразным спектром положительного комплексного действия, способствуя восстановлению нейротрансмиссии (как универсальный донор холина и за счет стимуляции высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей), а также активации процессов нейропластичности (с восстановлением поврежденных мембран, увеличением числа холинергических нейронов, повышением секреции нейротрофических факторов и рецепторов к ним, стимуляции аксонального спраутинга, восстановлением роста и ветвления дендритных отростков, усилением роста дендритных шипиков), что определяет его широкое успешное применение в клинической неврологической практике.

Церетон выпускается в 3 лекарственных формах (капсулы, раствор для приема внутрь, раствор для внутривенного и внутримышечного введения), 2 из которых разрешены к применению в детской клинической практике: капсулы по 400 мг (с 16.03.2022 разрешены к применению у детей с 11 лет) и питьевой раствор 120 мг/мл во флаконах по 30 и 100 мл (с 20.12.2022 разрешен к применению у детей с 6 лет). Церетон в настоящее время является единственным препаратом холина альфосцерата, применение которого разрешено в педиатрической практике в России. При этом Церетон в капсулах (по 400 мг) разрешен к применению у детей с 11 лет при когнитивных нарушениях легкой и средней степени тяжести, обусловленных черепно-мозговой травмой и/или геморрагическим



инсультом (включая восстановительный период и отдаленные последствия вышеуказанных состояний), а в форме питьевого раствора — при когнитивных нарушениях легкой и средней степени тяжести, в том числе в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и/или геморрагического инсульта у детей с 6 лет.

Ранее в многочисленных исследованиях было выявлено, что холина альфосцерат оказывает положительное влияние на когнитивные функции у детей и имеет хороший профиль безопасности и переносимости [7, 24, 32, 36, 43, 57]. Так, было проведено лечение 228 детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности в возрасте с 3 до 11 лет с применением холина альфосцерата. Для оценки эффективности терапии выполняли, наряду с клинико-неврологической характеристикой, нейропсихологическое обследование, в рамках которого оценивали среди других внимание и память, интеллектуальное развитие, уровень социальной адаптации, развитие навыков письма и чтения; проводилось электроэнцефалографическое исследование. Результаты исследования свидетельствовали о значительном улучшении клинико-неврологического состояния и результатов психометрических исследований у 94 % детей, что сопровождалось положительной динамикой на электроэнцефалограмме в виде восстановления межструктурного взаимодействия [43]. При анализе результатов комплексного 3-месячного лечения с применением препарата Церетон (по 400–800 мг перорально ежедневно) у 46 подростков 16–17 лет с нарушением школьной адаптации и затруднениями обучения была выявлена положительная динамика в виде регресса субъективной и объективной симптоматики практически у всех обследованных, при этом выраженность поведенческих и эмоциональных нарушений снижалась в 2 раза, частота симптомов школьной дезадаптации и нарушения обучаемости — в 9 раз, нарушений сна — в 7 раз. Отмечалось повышение показателей когнитивных функций (памяти, концентрации внимания, продуктивности запоминания), а число пациентов с нарушениями внимания снизилось в 3 раза, с нарушениями памяти — в 2 раза, с затруднениями логического мышления — в 5 раз, с церебрастеническим синдромом — в 3,5 раза. Наблюдалось улучшение поведения в школе, а также положительная динамика на электроэнцефалограмме [38]. Оценка эффективности применения препарата Церетон в капсулах по 400 мг 2 раза в день в течение месяца у 30 детей в возрасте 7–10 лет с жалобами на быструю утомляемость, снижение внимания и памяти, трудности обучения в школе, нарушения сна свиде-

тельствовала об уменьшении утомляемости и головных болей, улучшении эмоционального состояния и повышении качества сна [36, 37].

Таким образом, Церетон является эффективным и безопасным препаратом для лечения когнитивных нарушений у детей за счет мультимодальности механизма действия, высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости по результатам клинических наблюдений, положительного влияния на функциональное состояние центральной нервной системы согласно результатам инструментальных нейрофизиологических исследований.

В настоящее время основными принципами коррекции школьной дезадаптации являются следующие: этиопатогенетический подход, определяющий необходимость проведения комплексной диагностики и оценки состояния ребенка с анализом его социального окружения; преимущественно амбулаторные формы работы; комплексная терапия с акцентом на психокоррекционные и психосоциальные методики, семейный характер терапии; необходимость межведомственного и междисциплинарного взаимодействия для обеспечения комплексной коррекции школьной дезадаптации, активное обучение родителей; ранняя диагностика и коррекционная работа [4, 22, 35, 49, 51]. Родительские тренинги полезны для улучшения психоэмоционального состояния ребенка и его социального функционирования, способствуют улучшению эмоционального состояния родителей и взаимоотношений в семье в целом [4, 22, 39]. По итогу основные направления профилактической работы по предупреждению формирования школьной дезадаптации включают мероприятия, осуществляемые педагогами; проведение психологами коррекционно-профилактической работы с родителями и детьми; диагностику особенностей адаптации детей и оценку эффективности проводимой коррекционно-профилактической работы; назначение медикаментозной коррекции (при необходимости), осуществляемое врачом-специалистом. При этом среди наиболее важных аспектов психологической поддержки детей рассматриваются профилактика переутомления, стабилизация эмоционального состояния и снижение тревожности, коррекция самооценки, развитие навыков взаимодействия детей в группе, с родителями и педагогами.

Таким образом, в настоящее время школьная дезадаптация остается актуальной проблемой, решение которой носит междисциплинарный характер и возможно при взаимодействии медицинских работников, педагогов, родителей и детей.



# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аниденкова М.М., Фомина О.Е. Проблемы адаптации ребенка к обучению в начальной школе. Материалы II Международной научно-практической конференции «Формы и методы социальной работы в различных сферах жизнедеятельности» 2013. С. 13–15.  
Anidenkova M.M., Fomina O.E. Problems of adaptation of a child to learning in primary school. Proceedings of the II International scientific and practical conference "Forms and Methods of Social Work in Various Spheres of Life" 2013. Pp. 13–15. (In Russ.).
2. Артюхова Т.Ю. Адаптационные возможности как показатель психологического здоровья участников образовательного процесса. Сибирский психологический журнал 2005;(22):49–53.  
Artyukhova T.Yu. Adaptation capabilities as an indicator of psychological health of participants in the educational process. Sibirskiy psikhologicheskii zhurnal = Siberian Psychological Journal 2005;(22):49–53. (In Russ.).
3. Бадина Н.П. Психологические условия адаптации часто болеющих детей в начальной школе. Автореферат дис. ... канд. псих. наук. М., 2004., 26 с.  
Badyina N.P. Psychological conditions of adaptation of frequently ill children in primary school. Abstract of a candidate of psychological sciences dissertation. Moscow, 2004. 26 p. (In Russ.).
4. Баландина О.В., Божкова Е.Д., Дворянинова В.В. и др. Коррекция школьной дезадаптации на основе междисциплинарного подхода (научный обзор). Медицинский альманах 2019;2(59):24–9. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-2-24-29  
Balandina O.V., Bozhkova E.D., Dvoryaninova V.V. et al. Correction of school maladjustment based on an interdisciplinary approach (scientific review). Meditsinskiy almanakh = Medical Almanac 2019;2(59):24–9. (In Russ.). DOI: 10.21145/2499-9954-2019-2-24-29
5. Безруких М.М. Здоровье школьников, проблемы, пути решения. Сибирский педагогический журнал 2012;(9):11–6.  
Bezrukikh M.M. Schoolchildren's health, problems, solutions. Sibirskiy pedagogicheskii zhurnal = Siberian Pedagogical Journal 2012;(9):11–6. (In Russ.).
6. Безруких М.М. Здоровьесберегающая школа. М.: Московский психолого-социальный институт, 2004. 240 с.  
Bezrukikh M.M. Health-preserving school. Moscow: Moskovskiy psikhologo-sotsialnyy institut, 2004. 240 p. (In Russ.).
7. Гайнетдинова Д.Д., Агранович О.В., Немкова С.А. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого клинического исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата Церетон при лечении когнитивных нарушений у детей в восстановительном периоде черепно-мозговой травмы и геморрагического инсульта. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия 2024;20(14):6–14.  
Gaynetdinova D.D., Agranovich O.V., Nemkova S.A. et al. Results of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of Cereton in the treatment of cognitive impairment in children in the recovery period after traumatic brain injury and hemorrhagic stroke. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya = Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry 2024;20(14):6–14. (In Russ.).
8. Голубь М.С. Дезадаптация первоклассников как следствие неблагополучных отношений в семье. Концепт 2017;(34):133–9.  
Golub M.S. Maladaptation of first-graders as a consequence of dysfunctional relationships in the family. Kontsept = Concept 2017;(34):133–9. (In Russ.).
9. Григорьева М.В., Шамионов Р.М., Гринина Е.С. и др. Компонентная структура академической адаптации в младшем школьном возрасте. Перспективы науки и образования 2021;4(52):247–62.  
Grigoryeva M.V., Shamionov R.M., Grinina E.S. et al. Component structure of academic adaptation in primary school age. Perspektivy nauki i obrazovaniya = Prospects of Science and Education 2021;4(52):247–62. (In Russ.).
10. Ефимова О.Н., Шаповалова И.П. Мотивационная готовность как компонент психологической готовности к обучению в школе старших дошкольников. Вопросы дошкольной педагогики 2016;(3):109–12.  
Efimova O.N., Shapovalova I.P. Motivational readiness as a component of psychological readiness for school education of senior preschoolers. Voprosy doskolnoy pedagogiki = Issues of Preschool Pedagogy 2016;(3):109–12. (In Russ.).
11. Заваденко Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей: нейропластичность и возможности применения ноотропов. Нейрохимия 2023;40(2):146–56.  
Zavadenko N.N. Neuropsychic developmental disorders in children: neuroplasticity and potential for nootropics. Neyrokhimiya = Neurochemistry 2023;40(2):146–56. (In Russ.).
12. Заваденко Н.Н., Зыков В.П., Гайнетдинова Д.Д. и др. Междисциплинарный консенсус по применению препарата Церетон в терапии заболеваний центральной нервной системы с когнитивными нарушениями врожденного и приобретенного генеза у детей. Резолюция междисциплинарного совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2024;124(7):145–53.  
Zavadenko N.N., Zykov V.P., Gajnetdinova D.D. et al. Interdisciplinary consensus on the use of the drug Cereton in the treatment of central nervous system diseases with cognitive impairment of congenital and acquired genesis in children. Resolution of the interdisciplinary expert council. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2024;124(7):145–53. (In Russ.).
13. Заваденко Н.Н., Немкова С.А. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы. Научно-практическое руководство. М.: СИМК, 2016. 360 с.  
Zavadenko N.N., Nemkova S.A. Developmental disorders and cognitive dysfunctions in children with nervous system diseases. Scientific and practical guide. Moscow: SIMK, 2016. 360 p. (In Russ.).
14. Заваденко Н.Н. Школьная дезадаптация в невропедиатрической практике. Практика педиатра 2016;(6):60–70.  
Zavadenko N.N. School maladjustment in neuropsychiatric practice. Praktika pediatri = Pediatrician's Practice 2016;(6):60–70. (In Russ.).
15. Захаров Д.В., Михайлов В.А. Роль ацетилхолиновой нейротрансмиссии в фармакотерапии когнитивной дисфункции. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2018;(3):90–6.  
Zakharov D.V., Mikhaylov V.A. The role of acetylcholine neurotransmission in pharmacotherapy of cognitive dysfunction. Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva = Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev 2018;(3):90–6. (In Russ.).
16. Изотова Е.Г. Взаимосвязь социально-психологической адаптации и успеваемости в младшем школьном возрасте. Проблемы современного педагогического образования 2021;71(2):428–31.  
Izotova E.G. The relationship between social and psychological adaptation and academic performance in primary school age. Problemy sovremennogo pedagogicheskogo obrazovaniya = Problems of Modern Pedagogical Education 2021;71(2):428–31. (In Russ.).
17. Ильченко К.А. Нарушение норм поведения как проявление школьной дезадаптации. Педагогика: история, перспективы 2021;(4):13–20. DOI: 10.17748/2686-9969-2021-4-4-13-20  
Ilchenko K.A. Violation of behavioral norms as a manifestation of school maladjustment. Pedagogika: istoriya, perspektivy =

- Pedagogy: History, Prospects 2021;(4):13–20. (In Russ.). DOI: 10.17748/2686-9969-2021-4-4-13-20
18. Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии. Неврологический журнал 2014;19(6):31–5.  
Karakulova Yu.V., Amirahova L.Sh. The role of neurotrophins in recovery after ischemic stroke under the influence of neuroprotective therapy. Неврологический журнал = Neurological Journal 2014;19(6):31–5. (In Russ.).
19. Катунцова В.В. Практико-ориентированный подход к типологии школьной дезадаптации. Клиническая и специальная психология 2019;8(3):19–39. DOI: 10.17759/psyclin.2019080302  
Katunova V.V. A practice-oriented approach to the typology of school maladjustment. Klinicheskaya i spetsialnaya psikhologiya = Clinical and Special Psychology 2019;8(3):19–39. (In Russ.). DOI: 10.17759/psyclin.2019080302
20. Катунцова В.В. Причины снижения учебной мотивации у учащихся с синдромом дефицита внимания (и гиперактивности). Современная зарубежная психология 2019;8(2):56–66.  
Katunova V.V. Causes of decreased academic motivation in students with attention deficit (and hyperactivity) disorder. Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya = Modern Foreign Psychology 2019;8(2):56–66. (In Russ.).
21. Катунцова В.В., Баландина О.В., Божкова Е.Д. и др. Итоги скринингового этапа проекта по выявлению синдрома школьной дезадаптации «Здоровое будущее». Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2019;(5):81, 82.  
Katunova V.V., Balandina O.V., Bozhkova E.D. et al. Results of the screening stage of the project to identify school maladjustment syndrome “Healthy Future”. Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki = Modern Problems of Health Care and Medical Statistics 2019;(5):81, 82. (In Russ.).
22. Катунцова В.В., Коновалов А.А., Божкова Е.Д. Прогностическая значимость дифференциальной оценки школьной дезадаптации учащихся с позиций родителя и педагога. Психологическая наука и образование 2023;28(5):184–99. DOI: 10.17759/pse.2023280514  
Katunova V.V., Konovalov A.A., Bozhkova E.D. Prognostic significance of differential assessment of school maladjustment of students from the standpoint of parent and teacher. Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie = Psychological Science and Education 2023;28(5):184–99. (In Russ.). DOI: 10.17759/pse.2023280514
23. Красникова Т.В. Адаптация младших школьников к школе: факторы, уровни, показатели, этапы. Проблемы современного педагогического образования 2020;(68):434–7.  
Krasnikova T.V. Adaptation of primary school students to school: factors, levels, indicators, stages. Problemy sovremennoogo pedagogicheskogo obrazovaniya = Problems of Modern Pedagogical Education 2020;(68):434–7. (In Russ.).
24. Литвин Л.Б. Применение Глиатона в лечении нарушений психологического развития у детей. Международный неврологический журнал 2014;5(67):159–62.  
Litvin L.B. Use of Gliatone in the treatment of psychological development disorders in children. Mezhdunarodniy neurologicheskii zhurnal = International Neurological Journal 2014;5(67):159–62. (In Russ.).
25. Мамайчук И.И. Психология дизонтогенеза и основы психокоррекции. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2000. 167 с.  
Mamaychuk I.I. Psychology of dysontogenesis and the basics of psychocorrection. Saint Petersburg: Izd-vo SPbGU, 2000. 167 p. (In Russ.).
26. Маслова О.И., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка. Педиатрическая фармакология 2012;9(6):72–8.  
Maslova O.I., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. et al. Modern aspects of studying the cognitive sphere in child development. Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology 2012;9(6):72–8. (In Russ.).
27. Немкова С.А. Детский церебральный паралич: современные технологии в комплексной диагностике и реабилитации когнитивных расстройств. М.: Медпрактика-М, 2013. 440 с.  
Nemkova S.A. Cerebral palsy: modern technologies in complex diagnostics and rehabilitation of cognitive disorders. Moscow: Medpraktika-M, 2013. 440 p. (In Russ.).
28. Немкова С.А. Когнитивные нарушения при детском церебральном параличе. М.: Триада-Х, 2013. 440 с.  
Nemkova S.A. Cognitive impairment in cerebral palsy. Moscow: Triada-Kh, 2013. 440 p. (In Russ.).
29. Немкова С.А., Болдырев В.Г. Когнитивные нарушения у детей: современные подходы к диагностике и коррекции. Нервные болезни 2025;(1):22, 23. DOI: 10.24412/2226-0757-2025-12819  
Nemkova S.A., Boldyrev V.G. Cognitive impairment in children: modern approaches to diagnostics and correction. Nervnye bolezni = Nervous Diseases 2025;(1):22, 23. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2025-12819
30. Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Шипилова Е.М., Суворинова Н.Ю. Школьная дезадаптация в практике педиатра и невролога. Consilium Medicum 2017;(19):41–6.  
Nesterovskiy Yu.E., Zavadenko N.N., Shipilova E.M., Suvorinova N.Yu. School maladjustment in the practice of a pediatrician and neurologist. Consilium Medicum 2017;(19):41–6. (In Russ.).
31. Ноотропы в когнитивной неврологии детского возраста. Пособие для врачей. Под ред. Кузенковой Л.М., Масловой О.И., Намазовой-Барановой Л.С. М., 2010. 54 с.  
Nootropics in cognitive neurology of childhood. Manual for doctors. Ed. by Kuzenkova L.M., Maslova O.I., Namazova-Baranova L.S. Moscow, 2010. 54 p. (In Russ.).
32. Нурматова Ш.О., Шерова З.Н., Турабекова Ш.Х. Включение препарата Церетон в комплексную терапию пациентов с детским церебральным параличом. В сб.: Мировые научные исследования и разработки в эпоху цифровизации. Сборник статей XV Международной научно-практической конференции. Ростов-на-Дону, 25 ноября 2021 года. Ростов-на-Дону, 2021. С. 288–291.  
Nurmatova Sh.O., Sherova Z.N., Turabekova Sh.Kh. Inclusion of the drug Cereton in the complex therapy of patients with cerebral palsy. In: World scientific research and development in the era of digitalization. Collection of articles of the XV International scientific and practical conference. Rostov-on-Don, November 25, 2021. Rostov-on-Don, 2021. Pp. 288–291. (In Russ.).
33. Основы здорового образа жизни детей. Под ред. А.П. Фисенко. М.: Полиграфист и издатель, 2019. 220 с. 33.  
Fundamentals of a Healthy Lifestyle for Children. Ed. by A.P. Fisenko. Moscow: Poligrafist i izdatel, 2019. 220 p. (In Russ.).
34. Пермякова М.Е. Психологические аспекты трудностей учения в школе: учебное пособие. Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2015. 124 с.  
Permyakova M.E. Psychological aspects of learning difficulties at school: a manual. Ekaterinburg: Izdatelstvo Uralskogo universiteta, 2015. 124 p. (In Russ.).
35. Петрова Е.Ю. Школьная дезадаптация и педагогические условия ее преодоления. Вестник ТГПУ 2012;1(126):166–9.  
Petrova E.Yu. School maladaptation and pedagogical conditions for its overcoming. Vestnik TGPU = Bulletin of TSPU 2012;1(126):166–9. (In Russ.).
36. Полушина Н.В. Применение препарата Церетон в лечении заболеваний нервной системы у детей и подростков. Русский медицинский журнал 2009;17(11):770–3.  
Polushina N.V. Use of the drug Cereton in the treatment of diseases of the nervous system in children and adolescents. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2009;17(11):770–3. (In Russ.).

37. Потупчик Т.В., Веселова О.Ф., Эверт Л.С. и др. Коррекция когнитивных нарушений у детей с использованием ноотропных препаратов. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева 2015;(3):109–13.  
Potupchik T.V., Veselova O.F., Evert L.S. et al. Correction of cognitive impairment in children using nootropic drugs. Obzrenie psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva = Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev 2015;(3):109–13. (In Russ.).
38. Рафикова З.Б., Нурматова Д.А., Ташбекова Д.Б. Эффективность амбулаторного комплексного лечения подростков с затруднениями обучения и школьной адаптации с применением препарата Церетон. Русский медицинский журнал 2015;(16):938.  
Rafikova Z.B., Nurmatova D.A., Tashbekova D.B. Efficiency of outpatient complex treatment of adolescents with learning disabilities and school adaptation using the drug Cereton. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2015;(16):938. (In Russ.).
39. Сетко Н.П., Сетко А.Г., Булычева Е.В. Психическое здоровье детей и подростков: монография. Оренбург: Изд-во ОрГМУ, 2019. 335 с.  
Setko N.P., Setko A.G., Bulycheva E.V. Mental health of children and adolescents: monograph. Orenburg: Izdatelstvo OrGMU, 2019. 335 p. (In Russ.).
40. Старчина Ю.А. Применение препарата Церетон в неврологической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011;3(2):81–4.  
Starchina Yu.A. Use of the drug Cereton in neurological practice. Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2011;3(2):81–4. (In Russ.).
41. Стригин В.М., Вдовин В.М. Пограничные состояния как индикатор в мониторинге психического здоровья детей и подростков (обзор литературы). Бюллетень медицинской науки 2022;3(27):138–44.  
Strigin V.M., Vdovin V.M. Borderline states as an indicator in monitoring mental health of children and adolescents (literature review). Byulleten meditsinskoj nauki = Bulletin of Medical Science 2022;3(27):138–44. (In Russ.).
42. Томилов А.Б. Физиологические аспекты школьной адаптации. Концепт 2017;(34):175–80.  
Tomilov A.B. Physiological aspects of school adaptation. Kontsept = Concept 2017;(34):175–80. (In Russ.).
43. Фесенко Ю.В., Фесенко Ю.А. Психофармакотерапия в комплексном лечении детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. Практическая медицина 2009;6(38):71–6.  
Fesenko Yu.V., Fesenko Yu.A. Psychopharmacotherapy in complex treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2009;6(38):71–6. (In Russ.).
44. Филатов О.П. Нейропсихологические трудности обучения младших школьников: обзор исследований и представленность в Дальневосточном федеральном округе. Герценовские чтения: психологические исследования в образовании 2020;(3):199–207. DOI: 10.33910/herzenpsyconf-2020-3-101  
Filatov O.P. Neuropsychological learning difficulties of primary school students: a review of studies and representation in the Far Eastern Federal District. Gertsenovskie chteniya: psikhologicheskie issledovaniya v obrazovanii = Herzen Readings: Psychological Research in Education 2020;(3):199–207. (In Russ.). DOI: 10.33910/herzenpsyconf-2020-3-101
45. Хухлаева О.В. Формирование психологического здоровья младших школьников. Автореферат дис. ... д-ра пед. наук. М., 2001. 299 с.  
Khukhlaeva O.V. Formation of psychological health of primary school students. Abstract of a candidate of pedagogical sciences dissertation. Moscow, 2001. 299 p. (In Russ.).
46. Цукерман Г.А., Поливанова К.Н. Введение в школьную жизнь: Программа адаптации детей к школьной жизни. М.: Генезис, 2008. 128 с.  
Tsukerman G.A., Polivanova K.N. Introduction to school life: Program for children's adaptation to school life. Moscow: Genezis, 2008. 128 p. (In Russ.).
47. Цылев В.Р. О проблеме психологической адаптации школьников. Психологическая наука и образование 1998;3(3):31–7.  
Tsylev V.R. On the problem of psychological adaptation of schoolchildren. Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie = Psychological Science and Education 1998;3(3):31–7. (In Russ.).
48. Чекалова С.А., Воробьева В.А., Богомолова Е.С. и др. Современный взгляд на проблему школьной адаптации. Ремедиум Приволжье 2014;5(125):24–7.  
Chekalova S.A., Vorobyeva V.A., Bogomolova E.S. et al. A modern view on the problem of school adaptation. Remedium Privolzhye 2014;5(125):24–7. (In Russ.).
49. Чутко Л.С. Неврозы у детей. М.: МЕДпресс-информ, 2020. 224 с.  
Chutko L.S. Neuroses in children. Moscow: MEDpress-inform, 2020. 224 p. (In Russ.).
50. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. Клинические проявления школьной дезадаптации. Практика педиатра 2015;(3):48–52.  
Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Anisimova T.I. Clinical manifestations of school maladjustment. Praktika pediatria = Pediatrician's Practice 2015;(3):48–52. (In Russ.).
51. Якиманская И.С. Личностно-ориентированное обучение в современной школе. М.: Педагогика, 1996. 139 с.  
Yakimanskaya I.S. Personally-oriented learning in the modern school. Moscow: Pedagogika, 1996. 139 p. (In Russ.).
52. Akçinar B. The predictors of school adaptation in early childhood. Proc Soc Behav Sci 2013;93:1099–104.
53. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition. Ann Rev Psychol 1997;48:649–84.
54. Hishida M., Anjum R., Anada T. et al. Effect of osmolytes on water mobility correlates with their stabilizing effect on proteins. J Phys Chem B 2022;126(13):2466–75. DOI: 10.1021/acs.jpcc.1c10634
55. Im A.G., Choi G.W., Kang D.W. et al. Population pharmacokinetic modeling and simulation of choline in healthy Korean subjects after oral administration of choline alfoscerate. J Pharm Invest 2022;52:331–9.
56. Jorjoliani L., Vekua M., Chkhartishvili E. et al. Clinical and psychological characteristics of school adaptation. Georgian Med News 2008;(156):89–91.
57. Krasnoperova M.G., Bashina V.M. Gliatilin in childhood autism treatment. Abstracts of the 9th International Multidisciplinary Conference of Biological Psychiatry "Stress and Behavior". Saint Petersburg, Russia, 16–19 May 2005. Psychopharmacology Biological Narcology 2005;5(2):887–8.
58. Lakhani P., Jain K., Chandel P. School adjustment, motivation and academic achievement among students. Int J Manag Social Sci 2017;7(10):333–48.
59. Lee S.H., Choi B.Y., Kim J.H. et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glyceryl phosphorylcholine, a-GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. Brain Res 2017;1654(Pt A):66–76.
60. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D. et al. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation? J Neurol Sci 2007;257(1–2):264–9. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043
61. Tian L., Zhang X., Huebner S.E. The effects of satisfaction of basic psychological needs at school on children's prosocial behavior and antisocial behavior: The mediating role of school satisfaction. Front Psychol 2018;9:548. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00548
62. Zafonte R., Friedewald W., Lee S. et al. The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: Design and methods. J Neurotrauma 2009;2(12):2207–16. DOI: 10.1089/neu.2009.1015

**ORCID авторов / ORCID of authors**

С.А. Чекалова / S.A. Chekalova: <https://orcid.org/0000-0002-8564-3755>

Е.И. Карпович / E.I. Karpovich: <https://orcid.org/0000-0003-4809-298X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

# Фенобарбитал при *HECW2*-ассоциированной эпилептической энцефалопатии: неожиданная клиническая эффективность

М.А. Батыров<sup>1</sup>, Х. Пер<sup>2</sup>, Э.М. Мамытова<sup>3</sup>, У.А. Нурбекова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра специальных клинических дисциплин Международного университета Кыргызстана; Кыргызская Республика, 720001 Бишкек, ул. Льва Толстого, 17А/1;

<sup>2</sup>медицинский факультет Университета Эрджиес; Турция, 38280 Талас/Кайсери, ул. Турхан Байтоп, 1;

<sup>3</sup>кафедра клинико-морфологических дисциплин Салымбекова Университета; Кыргызская Республика, 720054 Бишкек, ул. Фучика, 3;

<sup>4</sup>Центр лучевой диагностики «ЮРФА»; Кыргызская Республика, 720005 Бишкек, ул. Токтогула, 137

**Контакты:** Максатбек Адилбекович Батыров [dr.maksat@mail.ru](mailto:dr.maksat@mail.ru)

Мутации гена *HECW2* ассоциированы с тяжелыми нарушениями развития нервной системы, включая эпилептическую энцефалопатию, задержку психомоторного развития и резистентные эпилептические приступы. В статье представлен клинический случай девочки 2 лет с дебютом эпилепсии в 3 мес, регрессом психомоторного развития, мышечной гипотонией и дисморфическими чертами лица. Генетический анализ выявил у пациентки гетерозиготную миссенс-мутацию в гене *HECW2* (с.3988С>Т, р.Арг1330Трп). На электроэнцефалограмме регистрировались диффузные и мультирегиональные эпилептиформные разряды; магнитно-резонансная томография выявила наружную гидроцефалию. При лечении на фоне неэффективности карбамазепина, вальпроата и левитирацетама достигнут значительный контроль приступов при применении фенобарбитала в комбинации с левитирацетамом. Представленный клинический случай демонстрирует сложности терапии *HECW2*-ассоциированной эпилепсии и возможную эффективность фенобарбитала при резистентных формах.

**Ключевые слова:** мутации гена *HECW2*, эпилептическая энцефалопатия, генетическая эпилепсия, фенобарбитал, резистентные приступы, нейрогенез

**Для цитирования:** Батыров М.А., Пер Х., Мамытова Э.М., Нурбекова У.А. Фенобарбитал при *HECW2*-ассоциированной эпилептической энцефалопатии: неожиданная клиническая эффективность. Русский журнал детской неврологии 2025;20(2):71–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-71-77>

## Phenobarbital in *HECW2*-associated epileptic encephalopathy: unexpected clinical efficacy

M.A. Batyrov<sup>1</sup>, H. Per<sup>2</sup>, E.M. Mamytova<sup>3</sup>, U.A. Nurbekova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Special Clinical Disciplines, International University of Kyrgyzstan; 17A/1 Lya Tolstogo St., Bishkek 720001, Kyrgyz Republic;

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Erciyes University; 1 Turhan Baytop St., 38280 Talas/Kayseri, Türkiye;

<sup>3</sup>Department of Clinical and Morphological Disciplines, Salymbekov University; 3 Fuchika St., Bishkek 720054, Kyrgyz Republic;

<sup>4</sup>Radiology Diagnostic Center "URFA"; 137 Toktogula St., Bishkek 720005, Kyrgyz Republic

**Contacts:** Maksatbek Adilbekovich Batyrov [dr.maksat@mail.ru](mailto:dr.maksat@mail.ru)

Mutations in the *HECW2* gene cause severe neurodevelopmental disorders, including epileptic encephalopathy, psychomotor delay, and drug-resistant seizures. The article presents a clinical case of a 2-year-old girl with epilepsy onset at 3 months, developmental regression, hypotonia, and dysmorphic features. Genetic testing revealed a heterozygous missense mutation in the *HECW2* gene (с.3988С>Т, р.Арг1330Трп). Electroencephalogram showed generalized, multifocal epileptiform discharges, and magnetic resonance imaging revealed external hydrocephalus. In treatment against the background of the ineffectiveness of carbamazepine, valproate and levetiracetam, significant seizure control was achieved with phenobarbital in combination with levetiracetam. This case highlights the challenges in treating *HECW2*-related epilepsy and suggests phenobarbital as a potential option for refractory seizures.



**Keywords:** *HECW2* mutations, epileptic encephalopathy, genetic epilepsy, phenobarbital, drug-resistant seizures, neurogenesis

**For citation:** Batyrov M.A., Per H., Mamytova E.M., Nurbekova U.A. Phenobarbital in *HECW2*-associated epileptic encephalopathy: unexpected clinical efficacy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(2):71–7. (In Russ.).

**DOI:** <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-2-71-77>

Достижения в области генетических исследований и технологий секвенирования генома за последние несколько лет значительно расширили понимание роли генов в нарушениях нейрогенеза. Наиболее актуальной проблемой остаются заболевания нервной системы у детей, особенно раннего возраста, с задержкой умственного и моторного развития в сочетании с эпилептическими приступами. Генетические исследования показали, что причиной таких состояний является не только органическое поражение головного мозга, но и мутации в различных генах, ответственных за нейрогенез [5].

В настоящее время эти генетические заболевания относятся к группе энцефалопатий развития и эпилептических (ЭРЭ). ЭРЭ поражают около 1–3 % детей во всем мире и часто представляют значительное бремя для семьи пациента [5, 9]. Идентифицировано множество генных мутаций, вызывающих ЭРЭ. Особый интерес представляет мутация гена *HECW2*, а возникающие вследствие нее неврологические симптомы являются предметом интенсивного обсуждения в мировом неврологическом сообществе. Первые научные данные о характерных неврологических симптомах и различных патогенных фенотипах при мутациях гена *HECW2* появились в 2014–2016 гг. [3, 15].

Ген *HECW2* преимущественно экспрессируется в тканях головного мозга, легких и сердца [10]. В экспериментальных и клинических исследованиях достаточно хорошо изучены его физиологическая роль в развитии центральной нервной системы и последствия мутаций данного гена. Ген *HECW2* кодирует белок убиквитин-лигазу E3, который обеспечивает несколько физиологических процессов, важных для эмбрионального нейрогенеза, дифференцировки нейронов и стабилизации белков. Он взаимодействует с множеством белков, включая p73 и опухолевый супрессор p53, играющих решающую роль в процессах пролиферации и апоптоза [12, 16]. Таким образом, мутации этого гена могут вызывать значительные нарушения структуры и функции центральной нервной системы.

В базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) мутации в гене *HECW2* зарегистрированы под номером 617268. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования, мутации преимущественно

возникают *de novo*. Генотип-фенотипические корреляции при мутациях в гене *HECW2* демонстрируют значительную вариабельность, обусловленную типом генетического варианта, его локализацией в функциональных доменах белка и механизмом воздействия на белковую функцию. Нонсенс-мутации (например, p.Arg246\*), приводящие к преждевременному терминационному кодону, обычно ассоциированы с тяжелыми фенотипами вследствие нонсенс-опосредованного распада (nonsense-mediated decay) и полной потери функции белка. Миссенс-варианты (такие как p.Phe1193Val и p.Arg1330Trp), локализованные в критических доменах (например, НЕСТ-домене), могут проявлять доминантно-негативный эффект или частичную потерю функции, приводя к умеренным или тяжелым нарушениям развития нервной системы [2, 8]. Мутация p.Trp1189, расположенная в непосредственной близости от НЕСТ-домена, вероятно, полностью нарушает убиквитин-лигазную активность, что клинически проявляется развитием ранней энцефалопатии.

Патогенные мутации в гене *HECW2* встречаются редко, и к 2021 г. в мировой литературе было описано только 19 случаев [7].

Основные фенотипы, связанные с мутацией *HECW2*: умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, задержка психомоторного развития (позднее начало ходьбы, речи), эпилепсия (фокальные и генерализованные формы), мышечная гипотония, атаксия. Другие возможные проявления: микроцефалия, дисморфические черты лица (обычно с выступающим лбом и переносицей, глубоко посаженными глазами), поведенческие нарушения (гиперактивность, агрессия, стереотипии) [2, 7, 8, 10, 11, 17]. Японские авторы описали симптомы, сходные с синдромом Ретта, в виде стереотипных движений рук [11]. Авторы представили клинический случай девочки с тяжелой умственной отсталостью, мышечной гипотонией, резистентной к терапии эпилепсией и стереотипными движениями рук (постукивание, хлопанье в ладоши и моющие движения рук), появившимися после 1-го года жизни. Также у пациентки отмечались корковые зрительные нарушения; с 4-летнего возраста присоединилось нарушение глотания и уменьшение активности, таким образом, имел место нейрокогнитивный регресс. Микроцефалия

отсутствовала, на магнитно-резонансной томограмме выявлялись неспецифические проявления атрофии вещества головного мозга и мозжечка, не прогрессирующие с возрастом. Генетические анализы на мутации в генах *MECP2*, *CDKL5* и *FOXG1* (обычно ассоциированных с Ретт-подобной симптоматикой) были отрицательными. Полное секвенирование экзома выявило *de novo* мутацию (с.3988C>T) в гене *HECW2*. Особенностями данного клинического случая являются тяжелые корковые зрительные нарушения в сочетании с Ретт-подобным фенотипом (характерные стереотипные движения в руках и регресс развития) [11].

Хотя в большинстве случаев отмечены патогенные мутации *de novo*, в литературе встречается и описание семейного случая. Е.С. Heide и соавт. (2021) выявили патогенную мутацию *HECW2* (с.3571C>T, p.Arg1191Trp) у 19-летней пациентки (в клинической картине — ряды генерализованной спайк-волновой активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и умственная отсталость), ее матери и брата. У всех 3 членов семьи, являющихся носителями патогенной мутации *HECW2*, выявлялся сходный фенотипический паттерн, включающий интеллектуальные нарушения, гипотонию и генерализованную эпилептиформную активность на ЭЭГ. Однако выраженность этих симптомов различалась и была наименьшей у матери. У брата пациентки дополнительно присутствовали аутистические проявления. В отличие от других случаев, представленных в литературе, речевые нарушения у пораженных членов данной семьи были выражены лишь минимально. Этот первый описанный в литературе семейный случай продемонстрировал фенотипическую вариабельность мутации в гене *HECW2* [7].

Хотя в большинстве случаев предполагается аутосомно-доминантный тип наследования, М.Е. Rodríguez-García и соавт. (2022) описали характерную клиническую картину (девочка с тяжелым нарушением развития, резистентной эпилепсией, гипотонией, гастроэзофагеальным рефлюксом, нарушениями на магнитно-резонансной томограмме головного мозга), обусловленную гомозиготной мутацией (g.197092814\_197092824delinsC) в гене *HECW2* [13].

Другой группой авторов [8] был описан еще один случай заболевания нервной системы, связанный с гомозиготной мутацией в данном гене, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Авторы выявили гомозиготный нонсенс-вариант в гене *HECW2* (с.736C>T; p.Arg246\*) у пробанда от близкородственного брака из Марокко. В клинической картине имели место нарушение развития, интеллектуальная недостаточность, генерализованные тонико-клонические приступы и патологическое положение (наклон) головы.

Эпилепсия является одним из ключевых проявлений *HECW2*-ассоциированных энцефалопатий и встречается

у 80–90 % пациентов [7, 13]. Наиболее характерны фокальные моторные, тонические, атипичные абсансы и миоклонические приступы. Е.Р. Berko и соавт. (2017) описали серию из 7 пациентов с мутацией в гене *HECW2*, у которых встречались следующие формы эпилепсии: инфантильные эпилептические спазмы с дебютом в 5 мес (1 случай), резистентные к терапии тонические приступы (2 пациента), генерализованные тонико-клонические приступы с дебютом в 5 лет (1 пациент) [3].

Предполагаемые механизмы эпилептогенеза — нарушение регуляции синаптической пластичности из-за дисфункции убиквитинирования ключевых белков нейронов и дисбаланс возбуждающих/тормозных процессов в коре (возможное влияние на GABA-или глутаматергические пути). Противосудорожная терапия проводится эмпирическим методом, конкретные рекомендации по выбору препарата отсутствуют, и в большинстве случаев применение антиэпилептических препаратов было неэффективным [13].

В литературе чаще встречается описание различных фенотипов, неврологических и других соматических проявлений, вызванных мутацией данного гена, в то время как данных о характеристиках эпилептических приступов и эффективности противосудорожной терапии в настоящее время мало.

Представляем описание случая мутации в гене *HECW2* с формированием тяжелой эпилептической энцефалопатии.

### Клинический случай

**Пациентка К.А.**, 2022 г.р., находилась под нашим наблюдением с марта 2024 г. с диагнозом: ЭРЭ; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *HECW2*.

**Характеристики эпилептических приступов.** Дебют приступов в возрасте 3 мес. У пациентки регистрировались следующие типы приступов: билатеральные тонические приступы с нарушением сознания длительностью до 1–2 мин; приступы с остановкой двигательной активности до 30 с (приступы данного типа на основании данных электроэнцефалографического исследования были расценены как атипичные абсансы); билатеральные асимметричные клонические и миоклонические приступы с правосторонним преобладанием, длительностью до 2 мин. Приступы возникали в дневное время, обычно при пробуждении, ежедневно.

**Перинатальный анамнез.** Девочка от 3-й беременности, протекавшей на фоне гипертонуса матки и острой респираторной вирусной инфекции в I триместре. Роды на сроке 39 нед, самостоятельные, без осложнений. Масса тела при рождении 2700 г, состояние ребенка после родов удовлетворительное, выписана из роддома в срок. Наследственный анамнез не отягощен по эпилепсии и другим неврологическим заболеваниям. Брак неродственный. Старший брат, 11 лет, здоров, сестра, 10 лет, здорова.

**Раннее развитие ребенка.** До 3 мес жизни развитие соответствовало норме. После дебюта эпилептических приступов отмечался регресс приобретенных моторных навыков; девочка перестала улыбаться, реагировать на звуки и фиксировать взгляд на мать.

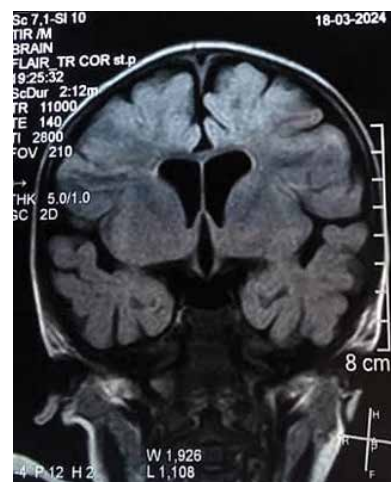
**Неврологический статус.** В настоящее время ребенок самостоятельно не сидит, не ходит, голову держит, не удерживает предметы в руках, эмоциональные реакции отсутствуют, не следит за предметами. Речь отсутствует, издает отдельные звуки, понимание речи не сформировано. Сходящееся косоглазие. Мышечный тонус снижен по гипотоническому типу во всех конечностях. Сухожильные рефлексы угнетены. При объективном осмотре обращают на себя внимания дисморфические черты лица: глубоко посаженные глаза, косоглазие, короткий нос с вдавленной переносицей, выступающий лоб. Показатели шкалы развития младенцев Бейли III (Bayle-III) соответствуют тяжелой энцефалопатии.

**Фармакологический анамнез.** Противосудорожная терапия началась сразу при появлении первых симптомов заболевания. В дебюте эпилептических приступов по месту жительства был назначен карбамазепин в дозе 200 мг/сут, но на фоне лечения приступы не прекратились. В дальнейшем была введена вальпроевая кислота в дозе 40 мг/кг/сут, что привело к учащению приступов. Поэтому вальпроат был отменен и назначен левитирацетам в дозе 40 мг/кг/сут. Это привело к временному урежению приступов (атипичных абсансов и клонических приступов), однако затем они участились. В связи с ухудшением состояния пациентки в марте 2024 г., в возрасте 2 лет, родители обратились в нашу клинику для обследования и коррекции терапии ребенка. Нами был дополнительно назначен топирамат в дозе 5 мг/кг/сут, без эффекта. В возрасте 2 года 3 мес пациентке назначен фенобарбитал (ФБ) в монотерапии в дозе 3 мг/кг/сут: в течение 1 мес частота приступов всех типов уменьшилась на 50 %. Затем доза ФБ постепенно была увеличена до 4 мг/кг/сут, в результате приступы (тонические, клонические и частично атипичные абсансы) купировались на 80 %. Дальнейшее повышение дозы вызывало побочные эффекты в виде сонливости и вялости, в связи с чем терапия была продолжена в дозе 4 мг/кг/сут, и в качестве дополнительной терапии повторно назначен левитирацетам в дозе 40 мг/кг/сут. На фоне приема данной комбинации препаратов приступы прекратились.

**Дополнительные методы исследования.** Эхокардиография — без особенностей. Ультразвуковое исследование внутренних органов — без особенностей.

Магнитно-резонансная томография головного мозга: наружная гидроцефалия, расширение ретроцереbellарной цистерны (рис. 1). Других данных, указывающих на органическое поражение головного мозга, не выявлено.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг дневного сна и бодрствования (сентябрь 2024 г.): регистриру-



**Рис. 1.** Пациентка К.А., 2 года. Диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене HECW2. Магнитно-резонансная томография головного мозга, мощность 1,5 Тл, режим FLAIR, коронарный срез. Отмечается умеренное расширение субарахноидальных пространств, межполушарной щели и ретроцереbellарной цистерны, без других структурных изменений

Fig. 1. Patient K.A., female, 2 years old. Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy; genetic epilepsy caused by a mutation in the HECW2 gene. Brain magnetic resonance imaging, 1.5 T, FLAIR sequence, coronal slice. Moderate widening of the subarachnoid spaces, interhemispheric fissure, and retrocerebellar cistern is noted, with no other structural abnormalities

ются диффузные билатерально-асинхронные и мультирегиональные эпилептиформные разряды (рис. 2).

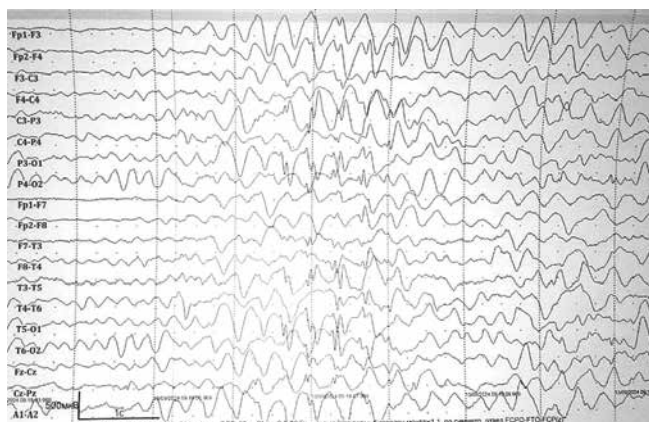
**Генетическое исследование.** В рамках диагностического поиска проведено полноэкзомное секвенирование (whole exome sequencing), охватывающее >85 % кодирующих последовательностей генома. По результатам полноэкзомного секвенирования выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в гене HECW2 (с.3988C>T, p.Arg1330Trp), расположенная на длинном плече 2-й хромосомы в локусе chr2:196225800G>A (рис. 3). Мутации в данном гене ассоциированы с нарушением развития нервной системы с гипотонией, судорогами и отсутствием речи (код OMIM: 617268).

**Консультации специалистов.** По результатам консультации генетика установлен диагноз: ЭРЭ, обусловленная мутацией в гене HECW2.

Консультация окулиста: сходящееся косоглазие, двустороннее. При осмотре глазного дна выявлена атрофия диска зрительного нерва.

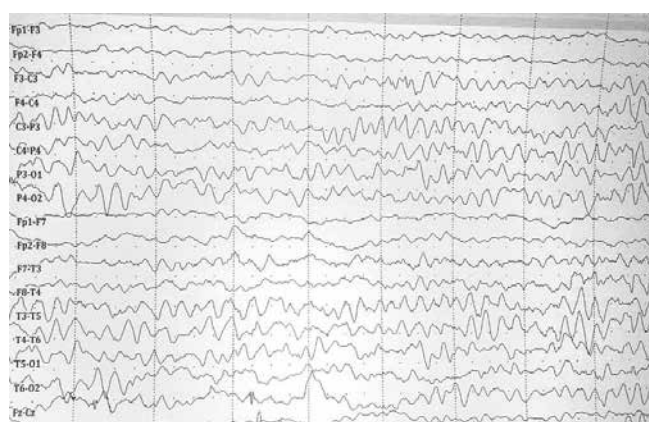
**Данные катамнестического наблюдения.** За период наблюдения продолжительностью 1,5 года отмечена относительная стабилизация неврологического статуса без признаков регресса приобретенных навыков. Однако отсутствие отрицательной динамики в виде утраты имеющихся минимальных навыков или появления новых





**Рис. 2.** Пациентка К.А., 2 года. Диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене HECW2. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг дневного сна, II стадия NREM-сна. Транзиты сна слабо дифференцированы. Регистрируются диффузные билатерально-асинхронные разряды различной степени синхронизации в виде комплексов пик- и острая—медленная волна, с амплитудным акцентом в левых теменно-височно-затылочных отведениях; региональные комплексы в левой центральной области и независимо в правой теменно-височной области

Fig. 2. Patient K.A., female, 2 years old. Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy; genetic epilepsy caused by a mutation in the HECW2 gene. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, stage 2 of NREM sleep. Sleep transitions were poorly differentiated. The recording shows diffuse bilaterally asynchronous discharges with varying degrees of synchronization, appearing as spike-and-wave and sharp-and-slow-wave complexes with amplitude predominance in left parieto-temporo-occipital leads; independent regional complexes in left central region and right parieto-temporal region



**Рис. 4.** Пациентка К.А., 2 года 6 мес. Диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене HECW2. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг дневного сна, I стадия NREM-сна. По сравнению с предыдущей электроэнцефалограммой наблюдается положительная динамика: эпилептиформная активность (в виде региональных редуцированных комплексов пик—медленная волна) регистрируется низким индексом

Fig. 4. Patient K.A., female, 2 years 6 months old. Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy; genetic epilepsy caused by a mutation in the HECW2 gene. Videoelectroencephalographic monitoring of daytime sleep, stage 1 of NREM sleep. Compared to the previous electroencephalogram, positive changes were observed, with regional reduced spike-and-wave complexes registered at a low index

ЗАКЛЮЧЕНИЕ						
по результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования						
Номер договора: 154144			Дата забора материала: 25.09.2024 г.			
Пациент: К			Дата поступления материала в лабораторию:			
Дата рождения: 10.07.2022 Пол: Женский			26.09.2024 15:28			
Вид биоматериала: Кровь EDTA			Дата готовности исследования: 20.10.2024 г.			
Вид исследования: 1466 Большая неврологическая панель						
Направительный диагноз: Эпилепсия. Задержка развития.						
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ						
1. Варианты, являющиеся наиболее вероятной причиной заболевания						
chr2:196225800G>A	Гетерозиготный	HECW2	ENST00000644978	c.3988C>T	p.Arg1330Trp	31
<b>Признаки патогенности варианта:</b> Отсутствует в популяционных БД (EXAC, GnomAD, GENOMED) Приводит к аминокислотной замене в позиции где обнаружены другие патогенные аминокислотные замены Несколько компьютерных алгоритмов предсказывают патогенность. Влияния варианта на функцию гена Расположен в горячей точке рядом с другими патогенными вариантам Классификация ACMG: Pathogenic. Классификация CLINVAR: Pathogenic (not provided - 2, Pathogenic - 6).						
<b>Заболевания, ассоциированные с геном:</b> Neurodevelopmental disorder with hypotonia, seizures, and absent language (617268), AD						

**Рис. 3.** Пациентка К.А., диагноз: энцефалопатия развития и эпилептическая; генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене HECW2. Результаты исследования секвенирования экзота: гетерозиготная миссенс-мутация в гене HECW2

Fig. 3. Patient K.A., female. Diagnosis: developmental and epileptic encephalopathy; genetic epilepsy caused by a mutation in the HECW2 gene. Whole exome sequencing results: heterozygous missense mutation in the HECW2 gene



патологических симптомов можно рассматривать как относительно благоприятный признак в контексте данного генетического заболевания.

Показатели шкалы развития младенцев Бейли III:

- когнитивная шкала: 60 баллов (глубокая задержка);
- рецептивная речь: <50 баллов (ниже измеримого диапазона);
- моторные навыки: 65 баллов (крупная моторика), 60 баллов (мелкая моторика).

Такая клиническая картина соответствует типичному течению *HECW2*-ассоциированной энцефалопатии. В отношении эпилептического синдрома отмечена клиническая стабильность. Несколько раз в месяц родители наблюдают у ребенка остановку двигательной активности на несколько секунд (вероятно, короткие эпилептические приступы в виде абсансов). На ЭЭГ в динамике (10.12.2024) отмечен регресс диффузных эпилептиформных разрядов, низким индексом регистрировались региональные эпилептиформные разряды (рис. 4).

У наблюдаемой нами пациентки клиническая картина полностью соответствовала описанным в литературе проявлениям *HECW2*-ассоциированной энцефалопатии. Дебют заболевания в возрасте 3 мес характеризовался развитием резистентных эпилептических приступов различных типов, включая тонические, атипичные абсансы и фокальные моторные приступы. Неврологический осмотр выявил задержку психомоторного развития, мышечную гипотонию и характерные дисморфические черты лица. На ЭЭГ регистрировались диффузные билатерально-асинхронные и мультирегиональные эпилептиформные разряды. Генетическое исследование методом полноэкзомного секвенирования идентифицировало гетерозиготную миссенс-мутацию в гене *HECW2*.

Несмотря на известные нежелательные явления, включая седацию, когнитивные нарушения и риск развития зависимости, применение ФБ в данном клиническом случае остается оправданным ввиду ограниченности терапевтических альтернатив. В условиях отсутствия доступа к новым антиэпилептическим препаратам вследствие финансовых или регуляторных ограничений, а также при недостаточной эффективности доступных средств, таких как вальпроевая кислота, леветирацетам и топирамат, ФБ может рассматриваться как препарат выбора при *HECW2*-ассоциированной эпилепсии [1].

Фармакологическое обоснование применения ФБ при *HECW2*-ассоциированной эпилепсии связано с прямым воздействием на  $\beta$ -субъединицы  $GABA_A$ -

рецепторов, которые могут сохранять функциональную активность даже на фоне нарушенного убиквитинирования, обусловленного мутацией в гене *HECW2*. В отличие от  $\gamma 2$ -субъединиц, на которые преимущественно влияет данная мутация,  $\beta$ -субъединицы остаются мишенью для ФБ, что обеспечивает его противосудорожный эффект [4]. Дополнительным преимуществом является длительный период полувыведения препарата, обеспечивающий стабильную концентрацию в плазме крови, что особенно важно у пациентов с возможными сопутствующими нарушениями метаболизма лекарственных средств.

Фенобарбитал демонстрирует эффективность при миоклонических и генерализованных приступах, которые преобладают в фенотипе *HECW2*-ассоциированной эпилепсии. В литературе описаны лишь единичные случаи данного заболевания, что затрудняет формирование стандартизированных терапевтических протоколов. В имеющихся исследованиях сообщается о высокой частоте развития фармакорезистентности к традиционно применяемым антиэпилептическим препаратам, таким как вальпроевая кислота и леветирацетам [1, 6]. В то же время в отдельных случаях отмечался положительный ответ на комбинацию леветирацетама с вальпроатом и топираматом [13].

Учитывая потенциальные риски терапии, включая седативный эффект и влияние на когнитивные функции, рекомендуется постепенное титрование дозы ФБ под контролем неврологического статуса и электроэнцефалографических показателей. Для минимизации нежелательных явлений целесообразна оптимизация комбинированной терапии, включая возможное снижение дозы вальпроата при достижении контроля приступов, а также сохранение в схеме лечения леветирацетама ввиду его синергического действия через модуляцию белка SV2A (Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A).

В условиях ограниченных терапевтических возможностей и недостаточной эффективности стандартных схем лечения *HECW2*-ассоциированной эпилепсии ФБ может быть рассмотрен в качестве обоснованного выбора при данном заболевании. Решение о назначении ФБ должно приниматься с учетом индивидуального баланса пользы и рисков, с обязательным информированным согласием пациента или его законных представителей.

Полученные данные подчеркивают необходимость продолжения исследований в нескольких направлениях. Требуется уточнение влияния ФБ на долгосрочный прогноз у пациентов с *HECW2*-ассоциированными энцефалопатиями.

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сивкова С.Н., Мухин К.Ю., Зайкова Ф.М. Эффективность лечения фокальных форм эпилепсии у детей противосудорожными препаратами разных поколений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(6):42–8. DOI: 10.17116/jnevro20111116242-48  
Sivkova S.N., Mukhin K.Yu., Zaykova F.M. Efficiency of treatment of focal forms of epilepsy in children with antiepileptic drugs of different generations. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;111(6):42–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20111116242-48
2. Acharya A., Kavus H., Dunn P. et al. Delineating the genotypic and phenotypic spectrum of *HECW2*-related neurodevelopmental disorders. J Med Genet 2022;59(7):669–77. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-107774
3. Berko E.R., Cho M.T., Eng C. et al. *De novo* missense variants in *HECW2* are associated with neurodevelopmental delay and hypotonia. J Med Genet 2017;54(2):84–6. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-104104
4. Cherubini E., Di Cristo G., Avoli M. Dysregulation of GABAergic signaling in neurodevelopmental disorders: targeting cation-chloride co-transporters to re-establish a proper E/I balance. Front Cell Neurosci 2022;15:813441. DOI: 10.3389/fncel.2021.813441
5. Ellison J.W., Rosenfeld J.A., Shaffer L.G. Genetic basis of intellectual disability. Ann Rev Med 2013;64(1):441–50. DOI: 10.1146/annurev-med-042711-140053
6. Halvardson J., Zhao J.J., Zaghlool A. et al. Mutations in *HECW2* are associated with intellectual disability and epilepsy. J Med Genet 2016;53(10):697–704. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103814
7. Heide E.C., Puk O. et al. A novel likely pathogenic heterozygous *HECW2* missense variant in a family with variable expressivity of neurodevelopmental delay, hypotonia, and epileptiform EEG patterns. Am J Med Genet Part A 2021;185(12):3838–43. DOI: 10.1002/ajmg.a.62439
8. Krami A.M., Bouzidi A., Charif M. et al. A homozygous nonsense *HECW2* variant is associated with neurodevelopmental delay and intellectual disability. Eur J Med Genet 2022;65(6):104515. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104515
9. Marrus N., Hall L. Intellectual disability and language disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2017;26 (3):539–54. DOI: 10.1016/j.chc.2017.03.001
10. Miyazaki K., Ozaki T., Kato Ch. et al. A novel HECT-type E3 ubiquitin ligase, NEDL2, stabilizes p73 and enhances its transcriptional activity. Biochem Biophys Res Commun 2003;308(1):106–13. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01347-0
11. Nakamura H., Uematsu M., Numata-Uematsu Yu. et al. Rett-like features and cortical visual impairment in a Japanese patient with *HECW2* mutation. Brain Dev 2018;40(5):410–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.12.015
12. Niklison-Chirou M.V., Steinert J.R., Agostini M. et al. TAp73 knockout mice show morphological and functional nervous system defects associated with loss of p75 neurotrophin receptor. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(47):18952–7. DOI: 10.1073/pnas.1221172110
13. Rodríguez-García M.E., Cotrina-Vinagre F.J., Bellusci M. et al. First splicing variant in *HECW2* with an autosomal recessive pattern of inheritance and associated with NDHSAL. Hum Mutat 2022;43(10):1361–7. DOI: 10.1002/humu.24426
14. Ullman N.L., Smith-Hicks C., Desai S., Stafstrom C. *De novo* *HECW2* mutation associated with epilepsy, developmental decline, and intellectual disability: case report and review of literature. Pediatr Neurol 2018;85:76–8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.03.005
15. Wright C.F., Fitzgerald T., Jones W. et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. Lancet 2015;385(9975):1305–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61705-0
16. Yang A., Walker N., Bronson R. et al. P73-deficient mice have neurological, pheromonal and inflammatory defects but lack spontaneous tumours. Nature 2000;404(6773):99–103. DOI: 10.1038/35003607
17. Yanagishita T., Hirade T., Shimajima Yamamoto K. et al. *HECW2*-related disorder in four Japanese patients. Am J Med Genet A 2021;185(10):2895–902. DOI: 10.1002/ajmg.a.62363

## ORCID авторов / ORCID of authors

М.А. Батыров / M.A. Batyrov: <https://orcid.org/0009-0003-0533-5264>  
Х. Пер / Kh. Per: <https://orcid.org/0000-0001-9904-6479>  
Э.М. Мамытова / E.M. Mamytova: <https://orcid.org/0000-0002-4322-5555>  
У.А. Нурбекова / U.A. Nurbekova: <https://orcid.org/0000-0001-9671-7564>

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

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

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** Parents of patient signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 14.04.2025. Принята к публикации: 12.05.2025. Опубликовано онлайн: 31.07.2025.  
Article submitted: 14.04.2025. Accepted for publication: 12.05.2025. Published online: 31.07.2025.

# «Атлас электроклинической диагностики и терапии эпилепсии». Эпилепсия с миоклонией век (синдром Живонса)

13 января 2025 г. безвременно ушел из жизни **Константин Юрьевич Мухин** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Объединения медицинских учреждений по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки, международно признанный эксперт в диагностике и лечении эпилепсии, высококвалифицированный врач-невролог, имеющий более чем 38-летний опыт работы с больными эпилепсией, блестящий ученый, работы которого получили всемирное признание и широко известны как в нашей стране, так и за рубежом.

Профессор Мухин оставил богатое научное наследие, включающее более 400 научных работ, 20 монографий, многочисленные лекции и семинары. Последний труд блестящего ученого – «Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии» в 2 томах – является вершиной его научного творчества и обобщает результаты всей научной и практической работы авторов. Фундаментальный труд вышел в свет в 2023–2024 гг.: в декабре 2023 г. был опубликован 1-й том<sup>1</sup> и осенью 2024 г. – 2-й том<sup>2</sup>. Авторы Атласа: Константин Юрьевич Мухин (д.м.н., профессор, врач-невролог, эпилептолог; руководитель Института детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки), Лариса Юрьевна Глухова (к.м.н., доцент, врач-невролог, эпилептолог, врач функциональной диагностики), Алексей Александрович Холин (д.м.н., профессор, врач-невролог, врач функциональной диагностики).

С 1-го номера 2025 г. мы открыли в «Русском журнале детской неврологии» рубрику «Наследие профессора К.Ю. Мухина», в которой будем знакомить читателей с научными трудами Константина Юрьевича и публиковать в каждом номере часть одной главы из Атласа электроклинической диагностики и терапии эпилепсии.

**Выбор фрагментов Атласа для публикации будет определяться читателями. Напишите нам, какие темы Вас интересуют в первую очередь. Адрес редакции: [rjcn@epileptologis.ru](mailto:rjcn@epileptologis.ru)**

**В этом номере «Русского журнала детской неврологии» по просьбам читателей мы публикуем фрагменты из главы 33 тома 2, посвященной эпилепсии с миоклонией век (синдрому Живонса)<sup>3</sup>.**

Выделяют эпилептический миоклонус век как тип приступов и эпилепсию с миоклонией век (с абсансами или без них), или синдром Живонса. В данном случае тип приступов практически совпадает с названием эпилептического синдрома.

Питер Живонс первым представил подробное описание синдрома и его дефиницию: «Миоклония век с абсансами демонстрирует выраженное подергивание век, возникающее сразу после закрывания глаз,

и это сопровождается короткой билатеральной пик-волновой активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Разряды не возникают в темноте. Эти пациенты отчетливо фотосенситивны» (Р.М. Jeavons, 1977). С.Р. Panayiotopoulos (2007) определяет эпилепсию с миоклонией век (ЭМВ) как «синдром идиопатической генерализованной эпилепсии, проявляющийся эпилептическим миоклонусом век, нередко в сочетании с частыми абсансами пикнолептического типа.

<sup>1</sup>Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 1. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.

<sup>2</sup>Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. 884 с.

<sup>3</sup>Мухин К.Ю. Эпилепсия с миоклонией век (синдром Живонса). Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Холин А.А. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Т. 2. М.: Русский печатный двор, 2024. С. 355–390.

Начало заболевания обычно в детском возрасте (от 2 до 14 лет), но приступы могут персистировать и у взрослых. Приступы короткие (3–6 с) и возникают главным образом сразу после закрывания глаз».

Эпилепсия с миоклонией век (синдром Живонса) — вариант идиопатической (генетической) генерализованной эпилепсии (ИГЭ), характеризующийся необычными клиническими и электроэнцефалографическими проявлениями, возникающими сразу после закрывания глаз и составляющими патогномичную картину синдрома. Закрывание глаз в условиях достаточной освещенности вызывает «трепетание» век и генерализованную эпилептическую активность, эти симптомы нередко провоцируются ритмичной фотостимуляцией (РФС). Кроме миоклонии век (МВ) при данном синдроме могут встречаться абсансы и миоклонические приступы, вовлекающие другие части тела. Эпилептический миоклонус век, возникающий сразу после закрывания глаз, составляет клиническое ядро синдрома (А. Covanis, 2010). С.Р. Panayiotopoulos (2007) и А. Covanis (2010) справедливо возражают против термина «миоклония век с абсансами», так как эпилептический миоклонус век является облигатным типом приступов, в то время как абсансы встречаются далеко не у всех пациентов во время ЭМВ. В связи с этим авторы предлагают термин «миоклония век и абсансы». С нашей точки зрения, во избежание терминологической путаницы типы приступов лучше традиционно называть эпилептическим миоклонусом век и абсансами, а форму эпилепсии — эпилепсией с миоклонией век (синдромом Живонса). Название заболевания как «синдром Живонса» предложили С.Р. Panayiotopoulos и соавт. в 1996 г.

В классификации эпилептических приступов 2017 г. эпилептический миоклонус век (миоклония век) относится к приступам с генерализованным началом, без моторного компонента, абсансам (R.S. Fisher и соавт., 2017). Все 3 классификационные позиции вызывают очень большие сомнения. Во-первых, ЭМВ, с нашей точки зрения, правильнее называть псевдогенерализованным типом приступов, так он может иметь отчетливое фокальное начало. Во-вторых, миоклонус век — это моторный феномен! В-третьих, относить ЭМВ к абсансным приступам абсурдно, так как в большинстве случаев он не сопровождается нарушением сознания и продолжается обычно около 1 с. С нашей точки зрения, эпилептический миоклонус век следует относить к моторным миоклоническим приступам, которые могут иметь как генерализованное, так и фокальное начало. Во всех представленных ранее проектах классификации эпилептических синдромов синдром Живонса отсутствовал (G.L. Gigli и соавт., 1991; А.Т. Berg, 2009; J. Engel, 2013; I. Scheffer и соавт., 2017). В новой международной классификации эпилептических синдромов 2022 г. принято название «эпилепсия с мио-

клонией век», и данный синдром отнесен в рубрику генетических генерализованных эпилепсий с дебютом в детском возрасте (N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022). К сожалению, Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) упразднила фамилию первооткрывателя, и в настоящее время термин «синдром Живонса» не рекомендован к применению. ILAE определяет ЭМВ как синдром, характеризующийся триадой признаков: частые приступы МВ с абсансами или без них, индуцированные закрыванием глаз и фотостимуляцией. МВ наиболее выражена сразу после пробуждения пациентов (N. Specchio и соавт., 2022).

**Этиология.** ЭМВ, согласно классическому описанию автора, относится к генетическим синдромам генерализованной эпилепсии (P.M. Jeavons, 1977; С.Р. Panayiotopoulos, 2012; N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022). Этиология ЭМВ всегда генетическая, в отличие от приступов МВ, которые могут иметь и структурный характер (С.Р. Panayiotopoulos, 2007). Новейшее исследование S. Mayo и соавт. (2021) определило 4 основных гена, детерминирующих фенотип ЭМВ: *SYNGAP1*, *KIA02022/NEXMIF*, *RORB* и *CHD2*. Еще ряд генов являются кандидатами: *SLC2A1*, *NAA10* и *KCNB1*, *ATP1A3* (М. Parfyonov и соавт., 2023). Подчеркивается нередкое возникновение ЭМВ при мутациях в генах *SLC2A1* (дефицит транспортера глюкозы 1-го типа (GLUT1) — болезнь де Виво) (G. Altiocka-Uzun и соавт., 2018; D. Caputo и соавт., 2018; Z. Landoulsi и соавт., 2018; P. Madaan и соавт., 2019). В нашей практике ЭМВ встречалась при мутациях *SYNGAP1*, *SLC2A1* и *CHD2* (С. Mignot и соавт., 2016).

В исследовании L.G. Sadleir и соавт. (2012) у 83 % пробандов, больных ЭМВ, регистрировались случаи эпилепсии у родственников. Главным образом это были различные синдромы ИГЭ, а также фебрильные приступы и генетическая эпилепсия с фебрильными приступами плюс. С наибольшей частотой среди родственников встречались случаи детской абсансной эпилепсии, что может указывать на генетическое родство 2 синдромов. Конкордантность близнецовых пар по ЭМВ составляла 78 % с предполагаемым аутосомно-доминантным типом наследования (А. Parker и соавт., 1996; А. Covanis, 2010). R.H. Caraballo и соавт. (2009) констатировали семейные случаи эпилепсии и фебрильных приступов у 49 % больных ЭМВ, а А. Reyhani и S. Özkara (2020) — у 47 %. Мы наблюдали семью, в которой 2 сибса имели синдром Живонса, а их мать — ИГЭ с генерализованными судорожными приступами (ГСП). При молекулярно-генетическом анализе у сибсов выявлена мутация в гене *SLC2A1* — болезнь де Виво.

**Диагноз.** Установить диагноз ЭМВ не так просто, как кажется. Приступы МВ нередко просматриваются родителями и диагностируются лишь при



присоединении других типов приступов или во время «случайного» проведения электроэнцефалографического исследования. ЭМВ — генетическая генерализованная эпилепсия, а МВ — тип приступов (A. Covanis, 2010). При этом наличие у пациента приступов в виде МВ не подразумевает автоматически диагноз ЭМВ (синдрома Дживонса). Согласно критериям D. Kasteleijn-Nolst Trenite и соавт. (2019), ЭМВ характеризуется триадой признаков:

- 1) частые приступы МВ с абсансами или без них, синхронно проявляющиеся на ЭЭГ короткими генерализованными эпилептиформными разрядами, возникающими при закрывании глаз;
- 2) генерализованный фотопароксизмальный ответ на ЭЭГ, часто в комбинации со зрительно индуцируемыми приступами в анамнезе;
- 3) дебют в детском возрасте с пиком в 6–8 лет.

Обязательное условие: приступы и электроэнцефалографические аномалии возникают сразу после закрывания глаз в условиях достаточной освещенности и длятся короткое время (феномен “eye closure sensitivity”) (A. Covanis, 2010).

Как пишет С.Р. Panayiotopoulos (2007), наличие приступов МВ предполагает синдром Дживонса, но эти понятия не тождественны. Основная сложность установления диагноза заключается в том, что приступы эпилептического миоклонуса век не патогномичны для ЭМВ (синдрома Дживонса) и могут встречаться при разных формах эпилепсии, как генетических

генерализованных, так и структурных фокальных. Проведение генетических исследований последнего поколения (next generation sequencing, NGS) является обязательным при диагностике ЭМВ. Целый ряд генетических мутаций могут приводить к развитию клинко-электроэнцефалографического симптомокомплекса ЭМВ. К ним, прежде всего, относятся болезнь де Виво (дефицит транспортера глюкозы 1-го типа), мутации *CHD2*, *KCNB1*, *SYNGAP1*, а также некоторые микроделеции (S. Mayo и соавт., 2021). При классическом идиопатическом варианте ЭМВ у пациентов не наблюдается интеллектуальной недостаточности и могут быть лишь некоторые проблемы с эмоциональной сферой и концентрацией внимания. Нарушение интеллекта, особенно в сочетании с ранним дебютом ЭМВ, всегда подозрительно в отношении генетической этиологии синдрома (N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022).

Приводим диагностические критерии ЭМВ по новой международной классификации эпилептических синдромов 2022 г. (N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022).

**Лечение.** По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2012), синдром Дживонса является самой резистентной к терапии формой ИГЭ (по новой классификации ILAE 2022 г., генетической генерализованной эпилепсии). Приступы МВ при ЭМВ, как правило, абсолютно резистентны к терапии (D. Kasteleijn-Nolst Trenite и соавт., 2019). Тогда возникает логичный вопрос:

#### Диагностические критерии ЭМВ по новой классификации эпилептических синдромов ILAE от 2022 г. (N. Specchio и соавт., 2022)

##### Обязательные критерии

Приступы: МВ.

ЭЭГ: закрывание глаз и РФС вызывают генерализованные разряды быстрых (3–6 Гц) полиспайков или полипиков волновой активности.

##### Настораживающие признаки

Приступы: невозможность вызвать приступы МВ в клинике путем медленного закрывания глаз в условиях яркого освещения у нелеченых пациентов. Миоклонические приступы в конечностях (настораживает в отношении наличия юношеской миоклонической эпилепсии).

Неврологический статус: очаговые неврологические симптомы.

Нейровизуализация: потенциально возможные для развития эпилепсии структурные изменения в мозге, за исключением случайных находок.

##### Критерии исключения

Приступы: миоклонические абсансы; фокальные приступы.

ЭЭГ: региональное замедление. Устойчивый унилатеральный фокус эпилептиформной активности. Генерализованная медленная активность “острая–медленная волна” частотой менее 2,5 Гц (за исключением окончания разряда более высокой частоты). Диффузное замедление основной активности, не относящееся к постиктальному периоду. Отсутствие электроэнцефалографического коррелята с типичными клиническими событиями (МВ).

Возраст дебюта: менее 2 и более 14 лет.

Нейровизуализация: выявленные нарушения, указывающие на причину заболевания.

Течение заболевания: прогрессирующее снижение когнитивных функций вне зависимости от течения эпилепсии.

а зачем лечить этих пациентов, если МВ резистентна к терапии, с одной стороны, и минимально влияет на качество жизни больных — с другой? С нашей точки зрения, абсолютными показаниями к терапии ЭМВ являются:

1. Наличие ГСП в анамнезе.
2. Верификация абсансных приступов по данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ), т.е. доказательство кратковременного нарушения сознания во время приступа.
3. Наличие любых других видов приступов у больных ЭМВ, кроме МВ и нечастых миоклонических.
4. Отчетливые когнитивные нарушения у пациентов, вероятно связанные с высоким индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ.

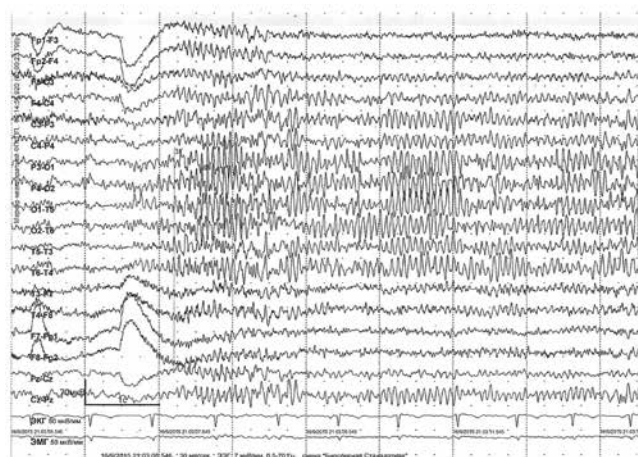
В случае, если МВ является единственным типом приступов или сочетается с нечастыми миоклоническими приступами, применение антиэпилептических препаратов нецелесообразно. В этом случае пациентам рекомендуется избегать яркого солнца, носить широкополюые шляпы, солнцезащитные очки со специальными поляризующими стеклами, лучше голубого цвета. Необходимы также стабилизация внутрисемейных и межличностных отношений (особенно в школе), индивидуальная работа психолога или психотерапевта (С.Р. Panayiotopoulos, 2007; N. Specchio и соавт., 2022).

При сочетании МВ с другими типами приступов антиэпилептическая терапия необходима. Особенно это касается случаев МВ с ГСП, а также с абсансами, которые в большинстве своем являются фантомными, т.е. не осознаются самими пациентами и не распознаются окружающими. Между тем это весьма травмоопасный тип приступов, особенно в случае вождения автотранспорта; причем сами пациенты факт кратковременного нарушения сознания не ощущают (С.Р. Panayiotopoulos, 2007). Наиболее эффективны в лечении ЭМВ препараты вальпроевой кислоты в средней дозе 15–30 мг/кг/сут (R. Güreğ и соавт., 2019). А. Covanis (2010) констатировал «высокую эффективность» вальпроатов примерно у 50–75 % больных ЭМВ. При отсутствии ГСП у детей возможно применение этосуксимида в монотерапии (около 30 мг/кг/сут); у взрослых пациентов он применяется только в комбинации (К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, 2020). В отдельных случаях, с вариабельной эффективностью, применяются клобазам, леветирacetам и ламотриджин, как в монотерапии, так и в комбинации (А.С. Котов, 2012; С.Р. Panayiotopoulos, 2012; А. Reyhani, S. Özkara, 2020). Однако ламотриджин у некоторых пациентов может агgravировать миоклонические приступы или даже привести к их возникновению *de novo* (А. Crespel и соавт., 2005). W. Paibool и соавт. (2023) отметили положительный эффект модифицированной диеты Аткинса при ЭМВ. В последнем международном исследовании, посвященном лечению

ЭМВ, было отмечено, что вальпроат — препарат первого выбора (кроме женщин детородного возраста), ламотриджин и леветирacetам — альтернативные антиэпилептические препараты, клобазам и этосуксимид — препараты резерва (К.М. Smith и соавт., 2023).

**Изменения ЭЭГ при ЭМВ.** Патологические изменения ЭЭГ встречаются у 100 % больных ЭМВ по определению. Основным электроэнцефалографическим паттерном являются короткие диффузные разряды полипик-волновой активности синхронно с приступами МВ, которые возникают сразу после закрывания глаз (M. Koutroumanidis 2018; P. Gelisse и соавт., 2019; N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022).

**Основная активность.** Основная активность фона всегда сохранна. Сразу при закрывании глаз альфа-ритм может прерываться коротким диффузным эпилептиформным разрядом, возникающим синхронно с МВ, а затем он восстанавливается и продолжает регистрироваться все время, пока глаза остаются закрытыми. Описано появление высокосинхронизированного высокоамплитудного «спайкоподобного» альфа-ритма при закрывании глаз у больных ЭМВ (S. Viravan и соавт., 2011; G. Cantalupo и соавт., 2017) (рис. 1). С.Р. Panayiotopoulos



**Рис. 1.** Пациентка С., 25 лет. Диагноз: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия с фотосенсиitivностью. Характер приступов: редкие генерализованные тонико-клонические приступы без ауры при просмотре телепередач (с феноменом «насищенного притяжения» к телеэкрану), с дебютом в 9 лет; миоклония век с дебютом в 11 лет. В настоящее время эпилептические приступы отсутствуют. Лечение: без терапии. Ранее получала ламотриджин 150 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование: основная активность фона сохранна. Сразу после закрывания глаз (окулографический артефакт) появляется интериктальная диффузная эпилептиформная активность в виде ритмичных пробежов острых волн, чередующихся с полиспайками с отчетливым преобладанием в затылочных отведениях, продолжительность около 2 с. После окончания разряда отмечается появление альфа-ритма частотой около 11 Гц, который имеет заостренный характер

и соват. (1996) сообщают о возможном нарушении генерации альфа-ритма у больных ЭМВ, что, вероятно, связано с гиперчувствительностью окципитальной коры к световым стимулам.

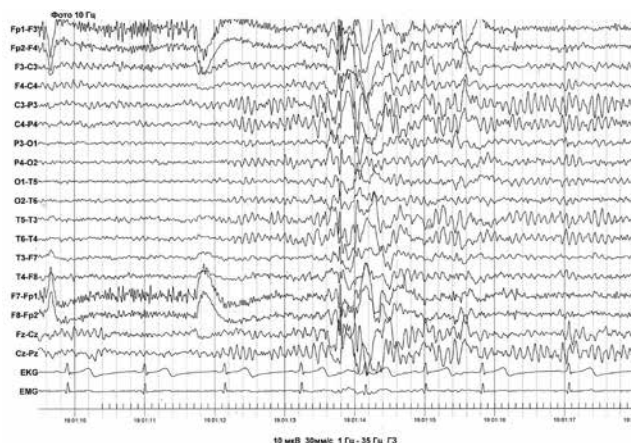
**Эпилептиформная активность.** В межприступном периоде у больных ЭМВ на ЭЭГ регистрируются следующие изменения:

1. Диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов пик— и полипик—волна, возникающая сразу после закрывания глаз и продолжающаяся короткое время: “eye closure sensitivity” (наиболее типично) (рис. 2).
2. Диффузные пик- и полипик-волновые разряды, возникающие в фоне и во сне, не связанные с движением глаз (рис. 3).
3. Региональная эпилептиформная активность, чаще в затылочных и реже — в лобных отведениях (рис. 4).
4. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД).

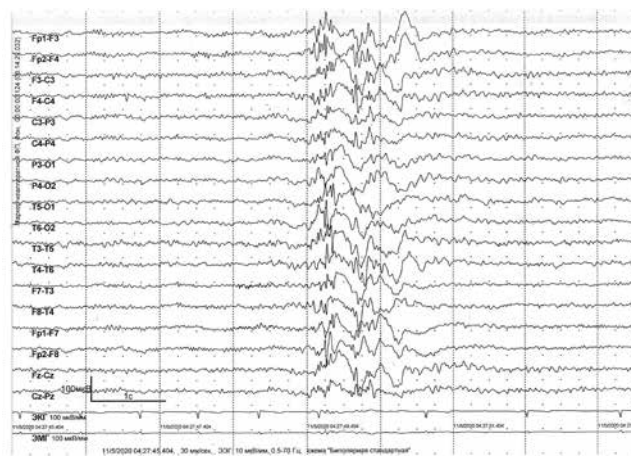
Диффузная эпилептиформная активность, особенно возникающая при закрывании глаз, нередко имеет отчетливое региональное начало и амплитудное преобладание в затылочных отведениях, реже — в лобных (P. Gelisse и соавт., 2019) (см. рис. 4). Продолжительность интериктальной диффузной пик-, полипиковолновой активности обычно составляет 0,5–2,5 с и крайне редко превышает 3 с. Частота комплексов в разряде варьирует от 3 до 6 в секунду (N. Specchio и соавт., 2022; E.C. Wirrell и соавт., 2022). Интериктальная диффузная активность большей продолжительности не характерна для синдрома Дживонса и обычно свидетельствует в пользу других синдромов ИГЭ (M.T. Medina и соавт., 2019).

Интересно, что частота встречаемости эпилептиформной активности ДЭПД достаточно высока среди больных ЭМВ – 26,5 % всех случаев (М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, 2014). Наиболее часто ДЭПД констатируются в рамках идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами, а также при детской абсансной эпилепсии, что отражает задержку созревания мозга у этих пациентов (К.Ю. Мухин, 2009). По нашим наблюдениям, наличие ДЭПД на ЭЭГ у больных ЭМВ характеризуется более оптимистичным прогнозом в отношении купирования приступов МВ в подростковом возрасте.

В NREM-сне у больных ЭМВ нарастает индекс региональной эпилептиформной активности, включая ДЭПД. В отношении индекса диффузной активности данные противоречивы. М. Koutroumanidis (2018) указывает на нарастание диффузной эпилептиформной активности в медленном сне. Наши данные, наоборот,



**Рис. 2.** Пациентка М., 15 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклония век; миоклонические (подергивания головой во время миоклонии век); короткие абсансы; с дебютом в 6 лет. Лечение: левитирацетам 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, ритмическая фотостимуляция (РФС): во время проведения РФС с частотой 10 Гц и через 2 с после закрывания глаз появляется короткий диффузный разряд полипик-волновой активности продолжительностью около 1 с (интериктально). Отмечается некоторое преобладание эпилептиформной активности в разряде в передне-лобных отведениях



**Рис. 3.** Пациентка С., 24 года. Диагноз: идиопатическая (генетическая) генерализованная эпилепсия. Характер приступов: генерализованные тонико-клонические при пробуждении; редкие миоклонические; миоклония век; с дебютом в 12 лет. Лечение: вальпроат 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, сон: диффузный разряд полипик-волновой активности с некоторым амплитудным акцентом по правой гемисфере, продолжительностью чуть более 1 с (интериктально). Разряд эпилептиформной активности заканчивается высокоамплитудными медленными волнами с акцентом в лобно-височных отведениях билатерально





**Рис. 4.** Пациентка М., 18 лет (та же пациентка, что на рис. 2). Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклонии век; миоклонические (подергивания головой во время миоклонии век); короткие абсансы; с дебютом в 6 лет. Лечение: левитирацетам 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век: сразу после закрывания глаз (окулографический артефакт в лобных отведениях) регистрируется региональная даблпик-волновая активность в правых затылочных отведениях. Через 1,5 с после региональной активности возникает диффузный эпилептический разряд, состоящий из комплексов пик—, полипик—волна продолжительностью 1,5 с. При видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге в момент диффузного разряда регистрируется заведение глазных яблок вверх в сочетании с легким запрокидыванием головы, и возникает миоклония век. Уровень сознания проверить невозможно ввиду кратковременности разряда

свидетельствуют о нередком уменьшении индекса диффузной эпилептиформной активности в NREM-сне с появлением ее «фрагментации», ослаблением синхронизации, уменьшением продолжительности и усилением регионального компонента (К.Ю. Мухин, 2009).

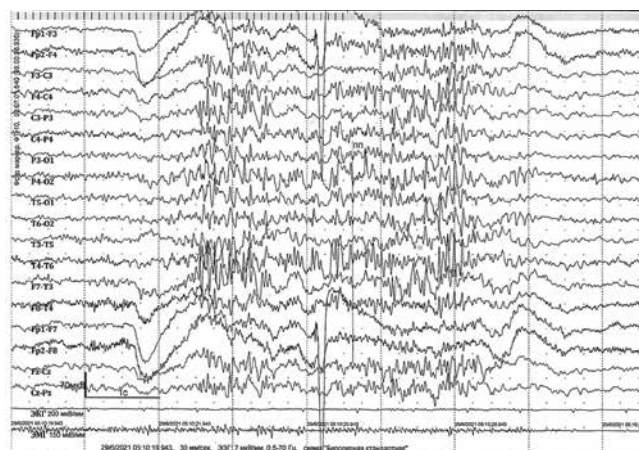
Активирующие пробы нередко провоцируют эпилептиформную активность на ЭЭГ при ЭМВ. В меньшей степени это относится к гипервентиляции. Гипервентиляционная проба может вызывать появление коротких и более продолжительных диффузных пик-волновых разрядов на ЭЭГ, в том числе абсансных приступов, что, однако, не является типичным для ЭМВ. РФС вызывает отчетливый фотопароксизмальный ответ или провоцирует приступы (чаще миоклонические и МВ) у большинства пациентов с ЭМВ (рис. 5). Возможен «двойной эффект» у больных ЭМВ: РФС провоцирует феномен “eye closure sensitivity” с высокой вероятностью возникновения приступов МВ (М. Koutroumanidis, 2018). При проведении фотостимуляции возможно возникновение следующих реакций (D.D. Daly, T.A. Pedley, 1997):

1. Реакция усвоения ритма (норма).
2. Фотомиоклоническая реакция (норма).
3. Фотопароксизмальная реакция: изолированные острые волны биокципитально, генерализованная

пик- и полипик-волновая активность (на низких частотах (1–3 Гц) — характерно для нейронального цериодного липофусциноза, а на высоких частотах 15–20 Гц — для ИГЭ):

- тип 1 (условно патологический). Появление эпилептиформной активности при РФС только биокципитально и исчезновение ее сразу после окончания фотостимуляции;
- тип 2 (патологический): генерализованная эпилептиформная активность при РФС, продолжающаяся после окончания стимуляции. Также выделяют генерализованное ритмичное замедление в диапазоне дельта, реже — тета (условно патологическое).

Согласно наиболее известной классификации фотопароксизмального ответа (реакции) на ЭЭГ выделяют 4 типа изменений (S. Waltz и соавт., 1992):



**Рис. 5.** Пациентка Г., 17 лет. Диагноз: синдром Драве (мутация в гене SCN1A). Характер приступов: билатеральные тонико-клонические (фебрильно-провоцируемые) с дебютом в 5 мес; миоклонические; абсансы; миоклония век с дебютом в 7 лет. Лечение: вальпроат 1500 мг/сут + топирамат 300 мг/сут + перампанел 6 мг/сут. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ), бодрствование, ритмическая фотостимуляция (РФС), приступ миоклонии век: при РФС на частоте 10 Гц, сразу после закрывания глаз, появляется диффузная низкосинхронизированная эпилептиформная активность в виде комплексов пик—, полипик—волна. Сразу после окончания разряда замечен менее выраженный окулографический артефакт и вслед за ним — повторный диффузный разряд. Продолжительность каждого разряда около 2 с. Второй разряд также возникает при РФС, но продолжается после окончания фотостимуляции. По данным видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, сразу после закрывания глаз (феномен “eye closure sensitivity”) в момент диффузного разряда на ЭЭГ возникают заведение глазных яблок вверх и быстрое ритмичное «трепетание» век: миоклония век. Далее пациентка вновь слегка прикрывает глаза, и возникает повторный приступ миоклонии век. Сознание в момент приступов тестировать не удается ввиду их кратковременности и затруднения контакта с пациенткой из-за интеллектуальных нарушений

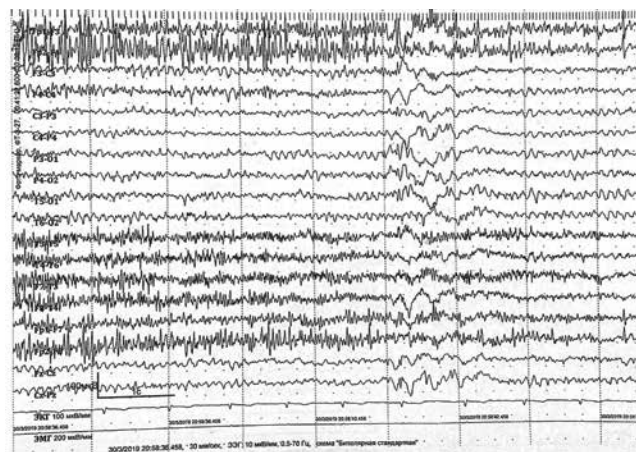


1. Затылочные спайки в структуре основного ритма.
2. Теменно-затылочные спайки с последующей бифазной медленной волной.
3. Теменно-затылочные спайки с последующей бифазной медленной волной и с распространением на лобные отделы (рис. 6).
4. Генерализованные пик- или полипик-волны (рис. 7).

Генерализованная эпилептиформная активность (часто с биокципитальным преобладанием), возникающая при РФС, ассоциируется с высокой степенью фотосенситивности — 90 % случаев и с эпилепсией — 60 % случаев (C.D. Binnie, P. Jeavons, 1992; C.P. Panayiotopoulos, 2012). Тем не менее даже теменно-затылочные пик-волновые комплексы, особенно (но не обязательно) продолжающиеся после окончания РФС, ассоциируются с эпилептическими приступами (спонтанными или РФС-индуцированными) почти у половины обследуемых (D. Kasteleijn-Nolst Trenite и соавт., 2019). У больных ЭМВ проба с РФС нередко провоцирует МВ и миоклонические приступы, реже — абсансы и ГСП (N. Specchio и соавт., 2022). Продолжение фотостимуляционной пробы после получения ритмичных генерализованных разрядов на ЭЭГ следует считать неэтичным ввиду достаточно высокого риска провокации ГСП (C.P. Panayiotopoulos, 2007; K. Dhamija и соавт., 2018).

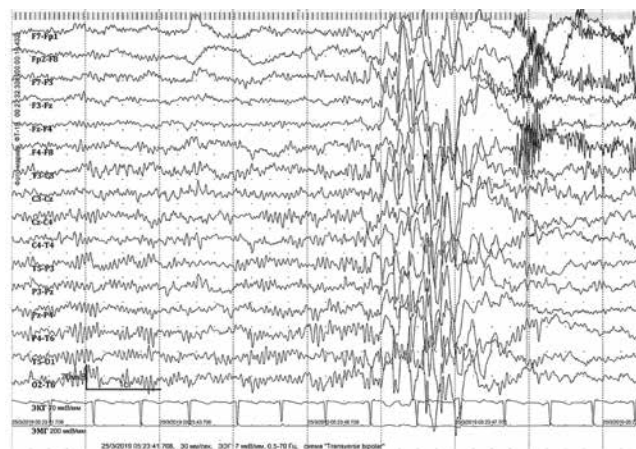
Эпилептиформная активность по типу “eye closure sensitivity” и приступы МВ не возникают в темноте, что необходимо учитывать при проведении ВЭМ. Степень освещенности, которая провоцирует изменения на ЭЭГ и приступы, различна у каждого пациента и зависит от «генетической предрасположенности», т.е. «степени светочувствительности». В течение нескольких минут после пробуждения вероятность возникновения эпилептиформных разрядов при закрытии глаз и приступов МВ максимальна (B. Dalla Bernardina и соавт., 1989). Также повышают вероятность патологических изменений недосыпание, тревога и стресс.

В некоторых случаях у больных ЭМВ может также фиксироваться эпилептиформная активность по механизму “fixation-off sensitivity”, которая запускается потерей зрительной фиксации (в полной темноте; при наложении повязки на глаза или прикрывании глаз рукой; при произвольном закрывании глаз и т.д.) и реализуется через центральное зрение (C.P. Panayiotopoulos, 2007) (табл. 1). Доказательством наличия данного феномена у больных ЭМВ во время проведения ВЭМ является проба с появлением эпилептиформной активности в условиях хорошо освещенной комнаты при надевании полупрозрачных сферических очков (блокирование зрительной фиксации) (M. Koutroumanidis, 2018).



**Рис. 6.** Пациентка X., 19 лет. Диагноз: головные боли напряжения. Характер приступов: эпилептические приступы отсутствуют. Лечение: антиэпилептические препараты не получает. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ), бодрствование, ритмическая фотостимуляция (РФС): при РФС с частотой 18 Гц возникает короткий региональный разряд пик-волновой активности невысокой амплитуды с последующей бифазной медленной волной, максимально выраженный в затылочных отведениях билатерально, с распространением на теменные, лобные (больше слева) и вертексные отведения.

**Примечание.** Патологическая ЭЭГ. Фотопароксизмальная реакция III типа по Waltz



**Рис. 7.** Пациентка Г., 11 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: абсансы непикинолептического типа (редкие, короткие) с дебютом в 6 лет; миоклония век с дебютом в 7 лет. Лечение: вальпроат 600 мг/сут. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ), бодрствование, ритмическая фотостимуляция (РФС): при РФС с частотой 16 Гц возникает диффузный разряд пик-, даблпик-волновой активности продолжительностью чуть более 1 с (интериктально).

**Примечание.** Патологическая ЭЭГ. Фотопароксизмальная реакция IV типа по Waltz

**Таблица 1.** Принципиальные различия механизмов *fixation-off sensitivity* и фотосенситивности при эпилепсии (С.Р. Panayiotopoulos, 2007; М. Koutroumanidis, D. Tsiftisios, 2010)

Методика/механизм	Fixation-off sensitivity	Фотосенситивные эпилепсии
Запись ЭЭГ в пассивном бодрствовании в освещенной комнате	Нарушения по типу «закрытые глаза» (“eyes closed”). Характерно для идиопатических фокальных эпилепсий, особенно затылочных	Нарушения по типу «закрывание глаз» (“eye closure”). Характерно для синдрома Дживонса и некоторых форм идиопатических генерализованных эпилепсий
Эффект темноты	Активация нарушений ЭЭГ	Блокирование нарушений ЭЭГ
Эффект фиксации на предмете при сохранении центрального зрения	Блокирование нарушений ЭЭГ	Активация нарушений ЭЭГ
Эффект фотосенситивного паттерна	Блокирование нарушений ЭЭГ	Активация нарушений ЭЭГ
Эффект ритмической фотостимуляции	Отсутствует или ингибирующий эффект на ЭЭГ	Активирующий эффект в отношении нарушений ЭЭГ и приступов. Фотопароксизмальный ответ на ЭЭГ

**Примечание.** ЭЭГ – электроэнцефалограмма.

**Иктальная ЭЭГ.** Выделяют 2 основных иктальных паттерна у больных ЭМВ (G. Cantalupo и соавт., 2017):

1. Короткие диффузные (с фронто-центральной или парието-окципитальной преобладанием) разряды полиспайков частотой 9–14 Гц и продолжительностью около 1 с, нередко чередующиеся с редуцированными медленными волнами, возникающие после закрывания глаз. Этот иктальный паттерн обычно ассоциирован с изолированными приступами МВ.
2. Диффузные, разной степени синхронизации, разряды пик-, полипик-волновой активности частотой 3–5 Гц и продолжительностью 2–6 с, возникающие после закрывания глаз. Данный паттерн обычно регистрируется при МВ с заведением глазных яблок вверх и кратковременным нарушением сознания (абсанс).

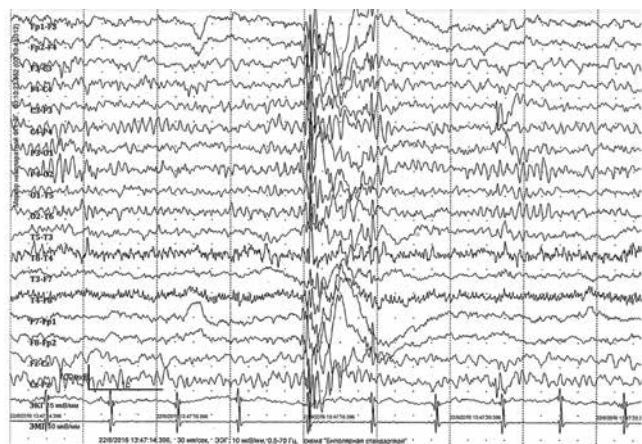
Наиболее типичные электроэнцефалографические изменения при ЭМВ связаны с частыми приступами МВ. МВ обычно возникают в первую секунду разряда на ЭЭГ и состоят из повторяющихся, часто ритмичных, быстрых (4–6 Гц), слабо или умеренно выраженных мио-клонических подергиваний век, меняющихся по силе, амплитуде и количеству (С.Р. Panayiotopoulos, 2007).

Эпилептический миоклонус век характеризуется появлением на ЭЭГ разрядов высокоамплитудных диффузных полиспайков, комплексов полипик–волна различной степени билатеральной синхронизации или диффузных острых волн альфа-диапазона (М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, 2014; М. Koutroumanidis, 2018) (рис. 8). Обычно отмечаются амплитудное преобладание и начальная асинхрония разряда в затылочных отведениях, реже – в передних кортикальных отделах (J. Galli и соавт., 2018;

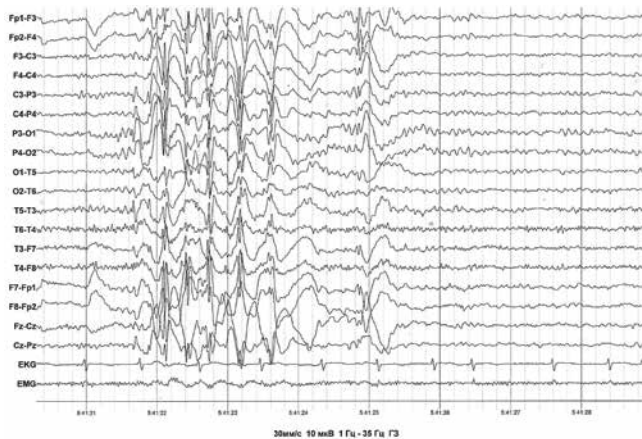
Р. Gelisse и соавт., 2019). Эпилептиформная активность в структуре диффузных разрядов отчетливо преобладала в затылочных отведениях (иногда асимметрично) у 76 % больных ЭМВ в нашем исследовании (М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, 2014) (рис. 9). Диагностически важным электроэнцефалографическим признаком МВ служит появление диффузной эпилептиформной активности спустя 0,5–3 с после возникновения в лобных отведениях окулографического артефакта от закрывания глаз – феномен “eye closure sensitivity” (см. рис. 8, 9). Данный тип приступов может быть заподозрен уже на первых эпохах записи ЭЭГ бодрствования, когда диффузная эпилептиформная активность многократно возникает в течение нескольких секунд после появления окулографического артефакта на ЭЭГ (рис. 10). Продолжительность разрядов обычно невысокая. Наиболее часто констатируются разряды продолжительностью от 0,5 до 2,5 с. Значительно реже отмечаются более длительные разряды. По мнению многих авторов, диффузные разряды более 3 с не характерны для «классического» варианта ЭМВ (R. Guerrini и соавт., 2019; М.Т. Medina и соавт., 2019). В интериктальных эпилептиформных разрядах eye closure sensitivity, как правило, полиспайковый компонент на ЭЭГ менее выражен, чем во время приступов МВ (М. Koutroumanidis, 2018). Соответственно, чем больше количество полиспайков, предшествующих медленной волне, тем более вероятно, что это именно иктальная активность (см. рис. 8).

Согласно наблюдению А. Covanis (2010), у больных синдромом Дживонса процесс закрывания глаз длится 100–200 мс. В самом конце фазы закрывания глаз возникает тоническое напряжение век, продолжаю-

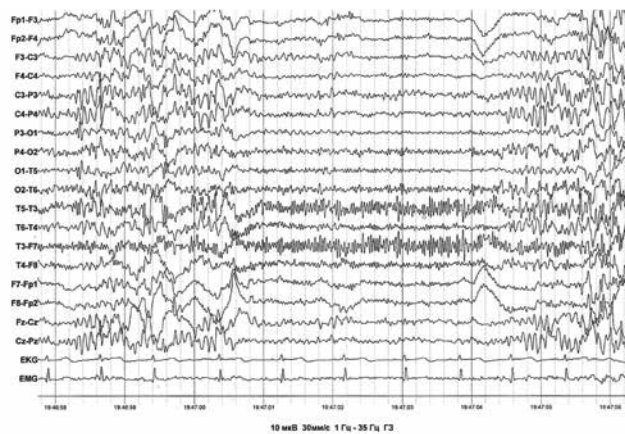




**Рис. 8.** Пациентка У., 10 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: абсансы с дебютом в 4 года; миоклонические (преимущественно в мышцах шеи и плечевого пояса); миоклония век с дебютом в 6 лет. Лечение: вальпроат 500 мг/сут + этосуксимид 500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век: через 1,5 с после закрывания глаз регистрируется разряд диффузной пик-, полипик-волновой активности продолжительностью около 1 с (полиспайки отчетливо преобладают в начале разряда). Единичная региональная пик-волновая активность по левым центрально-теменно-вертексным отведениям. Во время диффузного разряда пациентка слегка заводит вверх глазные яблоки, неплотно прикрывает глаза и отмечается «трепетание» век: миоклония век



**Рис. 9.** Пациентка Х., 13 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклония век в сочетании с абсансами и миоклонусом мышц шеи и плечевого пояса; с дебютом в 8 лет. Лечение: левитирацетам 2000 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век: через 0,5 с после закрывания глаз регистрируется диффузный разряд пик-, даблпик-волновой активности продолжительностью около 2 с. Непосредственно перед началом диффузного разряда заметна региональная пик-волновая активность в левых затылочно-теменно-затылочно-височных отведениях. Разряд заканчивается диффузными медленными волнами, затем пациентка снова прикрывает глаза и повторно возникает короткий диффузный низкосинхронизированный пик-волновой разряд. Во время первого диффузного разряда пациентка заводит вверх глазные яблоки, прикрывает глаза и регистрируется миоклония век



**Рис. 10.** Пациентка М., 16 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: единственный генерализованный тонико-клонический приступ в 9 лет; миоклония век в сочетании с короткими миоклоническими приступами с дебютом в 9 лет. Лечение: ламотриджин 300 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступы миоклонии век: многократно во время фоновой записи, примерно через 0,5 с после закрывания глаз (компульсивные действия), возникают диффузные разряды пик-, полипик-волновой активности, невысокой степени синхронизации, продолжительностью около 2 с. Во время большинства разрядов у пациентки появляются гипомимия, «отвисание» нижней челюсти; она заводит глазные яблоки вверх; регистрируется «трепетание» век — эпилептический миоклонус век (стрелки на записи указывают на начало приступов). Ввиду кратковременности разрядов адекватное тестирование пациентки на предмет наличия абсансов проведено не было

щееся 100–350 мс, до начала попытки открывания глаз. Далее следует заведение глазных яблок вверх продолжительностью 150–500 мс, во время которого наблюдается подергивание (миоклонии) век и появляется генерализованная активность, состоящая из ритмичных альфа-бета-волн или пик-, полипик-волновых комплексов. Приступы МВ блокируются в полной темноте.

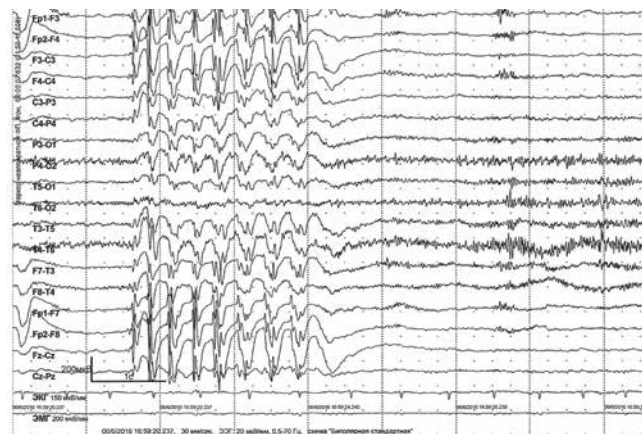
М. Koutroumanidis (2018) выделяет 3 клинко-электроэнцефалографических варианта, возникающих при закрывании глаз:

1. МВ + эпилептиформная активность на ЭЭГ, возникающая сразу после закрывания глаз. Тип приступов — МВ (см. рис. 8–10).
2. Диффузная эпилептиформная активность, возникающая сразу после закрывания глаз, без манифестных приступов. Патологический тип ЭЭГ, свидетельствующий о наличии феномена “eye closure sensitivity” (см. рис. 2).
3. МВ, возникающие при закрывании глаз, но без эпилептиформной активности на ЭЭГ. Данный феномен не является эпилептическим (гиперкинез) и не требует лечения антиэпилептическими препаратами!

**Абсансы** — второй по частоте, но не облигатный тип приступов при ЭМВ. В случаях, когда приступы МВ сочетаются с абсансами, возникает характерная иктальная динамика электроэнцефалографических паттернов: вслед за окулографическим артефактом появляется короткий диффузный разряд полиспайков или полипик-волновой активности (приступ МВ), который переходит в диффузную регулярную продолженную пик-волновую активность частотой 3–4 Гц (приступ абсанса) (рис. 11). Как правило, синхронизация диффузных пик-волновых комплексов в разряде у больных ЭМВ не такая высокая, как при детской абсансной эпилепсии. Данный тип приступов следует называть «эпилептический миоклонус (миоклонии) век с абсансом». Разумеется, факт наличия абсанса должен быть доказан при ВЭМ: нарушение сознания в момент диффузной пик-, полипик-волновой активности. При продолжительности разрядов до 2,5–3,0 с установить факт нарушения сознания крайне сложно даже в случае применения специальных методик (счет или чтение вслух и пр.). Продолжительность регулярных диффузных разрядов 3 и более секунд с высокой вероятностью может свидетельствовать о кратковременном нарушении сознания, что должно быть доказано применением специальных тестов во время проведения ВЭМ. Во многих случаях у больных ЭМВ во время приступов МВ возникают кратковременные фантомные абсансы, которые не замечаются самим пациентом и его окружением (G. Cantalupo и соавт., 2017; М.Т. Medina и соавт., 2019). Иктальные диффузные разряды могут повторяться с коротким интервалом времени (2–4 с): прекращение разряда, когда пациенты могут контролировать движения глаз и оставляют глаза открытыми, и возобновление разрядов, как только они закрывают глаза (М. Koutroumanidis, 2018; I. Zawar и соавт., 2020). При этом картина ЭЭГ может быть очень характерной (рис. 12).

Отдельно при проведении ВЭМ мы выделили особый вариант приступов: МВ с изменением уровня сознания. Его отличием от приступов ЭМВ с абсансами является иной электроэнцефалографический паттерн: диффузные полипик-волновые разряды низкой степени билатеральной синхронизации, продолжительностью обычно немногим более 3–5 с, имеющие визуальное сходство с электроэнцефалографическим паттерном миоклонических, а не абсансных приступов (М.Б. Миронов, 2010; М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин, 2014) (рис. 13). При этом клинически кроме «трепетания» век наблюдается кратковременная флуктуация уровня сознания, а не полное его отсутствие, как при классических абсансах.

Суммируя вышеизложенное, мы можем выделить основные диагностически значимые изменения ЭЭГ у больных ЭМВ:

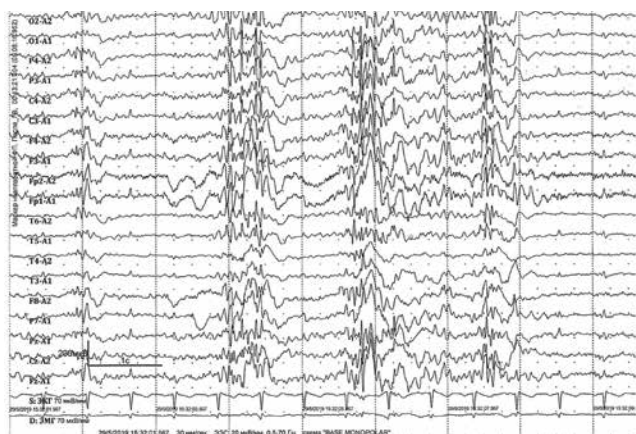


**Рис. 11.** Пациентка К., 11 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклония век в сочетании с короткими абсансами с дебютом в 9 лет. Лечение: левитирацетам 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век с абсансом: через 1,5 с после закрывания глаз (окулографический артефакт) регистрируется диффузный разряд полипик-волновой активности с последующим возникновением регулярной пик-волновой активности частотой 3 Гц с бифронтальным преобладанием. Общая продолжительность разряда около 2,5 с. Данные разряды были достаточно частыми во время записи бодрствования, в связи с чем пациентке была дана команда читать вслух. Во время диффузного разряда пациентка прикрывает глаз, затем отмечается короткое «трепетание» век, затем она прекращает читать и возобновляет чтение через несколько секунд после окончания разряда: миоклония век с абсансом

1. МВ (с абсансами или без них) характеризуется появлением на ЭЭГ разрядов диффузных полиспайков, комплексов полипик-волна различной степени билатеральной синхронизации или диффузных острых волн альфа-диапазона. Наиболее часто встречаются разряды продолжительностью от 0,5 до 2,5 с.
2. Важнейший диагностический признак — появление диффузной эпилептиформной активности спустя 0,5–3,0 с после возникновения в лобных отведениях окулографического артефакта от закрывания глаз.
3. Обычно наблюдается амплитудное преобладание и начальная асинхрония разрядов в затылочных отведениях, реже — в передних отделах.
4. Эпилептиформная активность в большинстве случаев возникает также при РФС и усиливается на ярком свете.

Для диагностики ЭМВ обязательно проведение ВЭМ в бодрствовании, во сне и особенно значимо — при пробуждении. Желательно использование 2 видеокамер: общего плана и крупного плана с фокусом на лицо пациента. Сценарий проведения ВЭМ включает обязательное исследование в хорошо освещенной



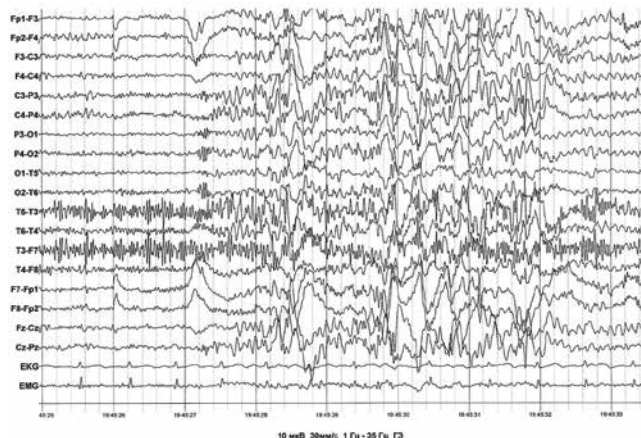


**Рис. 12.** Пациент 3., 13 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Когнитивные нарушения (предполагается генетическая этиология). Характер приступов: миоклония век в сочетании с короткими абсансами и миоклоническими приступами; с дебютом в 3,5 года. Лечение: вальпроат 1500 мг/сут + клобазам 15 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступы миоклонии век (референциальный монтаж): в течение всей записи бодрствования после закрывания глаз многократно отмечаются короткие диффузные полипик-волновые разряды с интервалами 1–2 с между ними. По данным видеозлектроэнцефалографического мониторинга регистрируются многократные приступы миоклонии век с легким отклонением головы назад и едва заметными несколькими подергиваниями головой. У пациента отмечается проявление компульсивной аутоиндукции: насильственное закрывание глаз — миоклония век — попытка приоткрыть глаза на короткое время — интериктальный период — вновь компульсивное закрывание глаз — миоклония век

палате. Необходима запись ЭЭГ при команде «открыть — закрыть глаза» и команде «медленно закрыть глаза». Эти пробы выполняются также при гипервентиляции и РФС (М.Б. Миронов, 2010). Также пациентов желательно оставлять одних, не тревожа их, чтобы в случае наличия компульсивной аутоиндукции они могли «без стеснения» проводить свои маневры (M. Koutroumanidis, 2018).

При наличии диффузных эпилептиформных разрядов, превышающих 2,5–3,0 с, необходимо тестировать уровень сознания у пациентов (счет или чтение вслух; произнесение ассистентом отдельных слов, цифр или коротких команд). В случае, если пациент сбивается со счета, «тормозит» при чтении или не воспроизводит слова ассистента в момент диффузного разряда, факт наличия абсанса следует считать доказанным. М. Koutroumanidis (2018) рекомендует устанавливать билатеральные электромиографические электроды на дельтовидные мышцы для регистрации миоклонических приступов.

**Динамика электроэнцефалографических паттернов.** Сведения о динамике электроэнцефалографических



**Рис. 13.** Пациентка М., 18 лет. Диагноз: эпилепсия с миоклонией век. Характер приступов: миоклония век; миоклонические (подергивания головой во время миоклонии век); короткие абсансы; с дебютом в 6 лет. Лечение: левитирацетам 1500 мг/сут. Электроэнцефалограмма, бодрствование, приступ миоклонии век с нарушением сознания: сразу после закрывания глаз отмечается диффузный низкосинхронизированный разряд сложной структуры, общей продолжительностью около 4 с. Разряд состоит из комплексов пик—, полипик—медленная волна, чередующихся со сгруппированными острыми волнами. Во время начала диффузного разряда отмечается заведение глазных яблок вверх в сочетании с легким запрокидыванием головы назад, ее подергиванием и «третением» век. При этом пациентка прекращает считать вслух и возобновляет счет после окончания разряда.

**Примечание.** Электроэнцефалографический паттерн приступа схож с паттерном миоклонии век, но при этом он имеет большую продолжительность и сопровождается отчетливым нарушением сознания

паттернов у больных ЭМВ крайне ограничены. У части пациентов клинические проявления (приступы) и характерные электроэнцефалографические паттерны остаются без изменений многие годы и десятилетия (С.Р. Panayiotopoulos, 2007). У других — отмечаются блокирование ДЭПД к пубертатному периоду и постепенное уменьшение и исчезновение диффузной эпилептиформной активности в пубертате или молодом возрасте (К.Ю. Мухин, 2009; R.H. Caraballo и соавт., 2009). С возрастом у части пациентов возникает компульсивная аутоиндукция: частые эпизоды более длительного закрытия глаз в сочетании с заведением глазных яблок вверх и расслаблением лицевой мускулатуры. Данные манипуляции возникают при РФС или спонтанно, особенно когда пациенты находятся в одиночестве в состоянии расслабленного бодрствования (L. Kent и соавт., 1998; M. Koutroumanidis, 2018). При этом на ЭЭГ регистрируются частые окулографические артефакты без последующей эпилептиформной активности.

*Список литературы к главе находится в редакции  
и может быть предоставлен по запросу.*



## Памяти Владимира Алексеевича Карлова

05.01.1926–26.04.2025

*26 апреля 2025 г., в субботу Светлой седмицы, в возрасте 99 лет ушел из жизни Владимир Алексеевич Карлов – выдающийся отечественный врач, ученый, академик, фронтовик, основатель современной эпилептологии в нашей стране.*

Профессор Карлов – академик 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, член президиума Всероссийского общества неврологов, член Королевского медицинского общества Великобритании, Нью-Йоркской академии наук, Европейской академии эпилепсии, 6-кратный номинант биографического справочника “Who is Who in the World”, номинант Американского биографического института, Кембриджского биографического центра.

За долгие годы исследований и наблюдений, основанных на непрерывной практике, профессор Карлов сформировал современное представление об эпилепсии и неврологии в нашей стране. Он опубликовал более 700 научных работ, в их числе 17 монографий. Самые яркие и важные для современного медицинского мира исследования нашли свое отражение в монографиях «Лечение нервных болезней» (1990, 1996) и «Неврология (руководство для врачей)» (1999, 2003), научных работах «Неврология лица» (1991),

«Невралгия тройничного нерва» (1980), а также руководствах «Неврология для практикующего врача» (1999, 2002), «Судорожный эпилептический статус» (2003), «Абсанс» (2005).

В 2010 г. вышла уникальная монография профессора В.А. Карлова «Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин», не имеющая аналогов в мире. Второе издание монографии было опубликовано в 2019 г. Монография представляет собой руководство для врачей и охватывает практически все аспекты современной эпилептологии. В руководстве отражены результаты 70-летней работы автора в области детской и взрослой неврологии и эпилептологии. Эпилептология представлена в возрастном континууме. Рассмотрен гендерный аспект эпилепсии, особенно важный у женщин.

Профессор Карлов широко известен не только у нас в стране, но и за рубежом своими трудами по функциональной организации мозга и ее роли в формировании эпилептогенеза. Он первым из советских неврологов разработал концепцию эпилептических систем, согласно которой результат определяется не столько локализацией эпилептического

очага, сколько формированием эпилептической системы. Именно ему принадлежит описание антидромного происхождения боли при корешковой компрессии, системы «антиэпилептической защиты», а также происхождения медленной волны в комплексе спайк–волна. Всемирное признание получили пионерские работы профессора Карлова по изучению грозного осложнения эпилепсии – эпилептического статуса и патогенеза ургентной терапии. Академик В.А. Карлов – один из основоположников учения об эпилептическом статусе, включая дефиниции, классификацию, вопросы неотложной терапии, а также пионер изучения проблемы внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) в России. Внезапная неожиданная смерть является фатальным осложнением эпилепсии, практически не описанным в российской научной литературе. В.А. Карлов также внес большой вклад в изучение эпилептических энцефалопатий. Он разделил энцефалопатии при эпилепсии на 2 группы: тип 1 и тип 2. Энцефалопатия 1-го типа «возникает у детей с эпилептическими синдромами, характеризуется прогрессирующими

расстройствами когнитивной сферы, интеллекта, речи и других церебральных функций. Это так называемые катастрофические энцефалопатии». Энцефалопатия 2-го типа «характеризуется психическими, когнитивными, поведенческими и социальными нарушениями при отсутствии эпилептических припадков».

Владимир Алексеевич Карлов предложил оригинальную классификацию лобно-долевой эпилепсии, развил концепцию префронтальной, премоторной эпилепсии, а также эпилепсии проекционной двигательной коры. Большое внимание он уделял сложной дифференциальной диагностике лобно-долевых припадков с психогенными неэпилептическими приступами. Академик В.А. Карлов изложил концепцию фокального генеза ряда генерализованных приступов, в частности абсансов. Он представил концепцию фокального (обычно из лобной коры) начала абсансного припадка, сопровождающегося на электроэнцефалограмме типичной пик-волновой активностью с частотой 3 Гц. Это произошло задолго до классических работ канадских ученых (W. Blume, F. Andermann; M. Avoli и P. Gloor).

Кроме того, профессор Карлов описал синдром альтернирующей анестезии и агевзии.

Много лет и сил профессор отдал воспитанию будущих неврологов, читая лекции, устраивая разборы клинических случаев со слушателями факультета усовершенствования врачей и студентами на базе Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

Весомый авторитет не только в России, но и во всем мире Владимир Алексеевич заслужил благодаря профессионализму и высокой требовательности к себе. Жизненный путь фронтовика, ученого-невролога, полностью посвятившего себя исследованиям и практике, обогатившего науку и воспитавшего целое поколение последователей, — подлинное свидетельство любви к избранному делу и верности ему.

Столь впечатляющие результаты научной деятельности профессора Карлова имели свои предпосылки, такие как его высокая целеустремленность, большой опыт самостоятельной работы после окончания 1-го Медицинского института, независимость, активная

гражданская позиция. Владимира Алексеевича отличали высокий темп работы, постоянное чтение и анализ медицинской литературы, внимательный разбор докладов коллег, постоянное совершенствование, приумножение знаний и движение вперед.

Владимир Алексеевич прожил долгую жизнь — 99 лет! И практически до конца жизни он продолжал работать на благо отечественной неврологии и эпилептологии: создавать научные труды, выступать с лекциями, консультировать пациентов.

Для всего неврологического сообщества профессор Карлов служит примером замечательных качеств: профессионализма, высочайшей энергичности и работоспособности, интеллигентности.

Выражаем соболезнования родным и близким, сотрудникам Владимира Алексеевича, которые продолжают его дело.

Светлая память о Владимире Алексеевиче навсегда сохранится в сердцах его коллег, учеников и всех, кому посчастливилось с ним работать и встретиться с великим ученым на своем жизненном пути.

*Руководство и сотрудники  
Объединения медицинских учреждений  
по диагностике, лечению и реабилитации заболеваний  
нервной системы и эпилепсии им. Святителя Луки,  
редакция «Русского журнала детской неврологии»*





## Памяти Шарлотты Драве

14.07.1936–10.05.2025

*10 мая 2025 г. ушла из жизни Шарлотта Драве (Charlotte Dravet, Марсель, Франция) – профессор, психиатр, детский невролог, эпилептолог, почетный консультант Policlinico A. Gemelli в Риме, президент Французской лиги против эпилепсии (Ligue Française contre l'Epilepsie, LFCE) и член Комиссии по классификации различных видов эпилепсий Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), наша коллега и близкий друг.*

Профессор Шарлотта Драве получила всемирную известность прежде всего благодаря описанию синдрома Драве, названного ее именем. Синдром Драве признан одним из самых тяжелых эпилептических синдромов в детском возрасте.

Шарлотта Драве окончила Марсельский университет по специальности «психиатр». Она была президентом Французской лиги против эпилепсии и членом Комиссии по классификации различных видов эпилепсий ILAE, участвовала в многочисленных конгрессах, лекциях и является автором многих изданных работ.

Доктор Драве работала в Центре Святого Павла в Марсельском университете, специализирующемся на нейропсихиатрии младенческого возраста. Под руководством Анри Гасто в 1965 г. изучала разновидность эпилепсии, которая впоследствии будет названа синдромом Леннокса–Гасто.

Многие годы она работала совместно с Джозефом Роджером, Мишель Бюро и Пьером Жентоном. Профессор Драве изучала эпилептические синдромы в детском возрасте, психологические последствия эпилепсии, врожденные генетические аномалии.

Будучи на пенсии, она до последних дней жизни продолжала работать во Франции



*Ш. Драве в гостях у семьи Мухиных, 2011 г.*

и Италии. Благодаря многолетнему сотрудничеству многие наши пациенты с синдромом Драве и другими тяжелыми формами эпилепсии смогли получить рекомендацию доктора Шарлотты Драве.

Профессор Драве много раз посещала Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, консультировала наших пациентов, выступала с лекциями и участвовала в совместных публикациях, была для нас близким человеком и другом. Она была необыкновенно добрым человеком высокой нравственности и духовности. К консультации

каждого пациента она подходила творчески и глубоко, находила слова утешения, вселяла надежду, рассказывала о наиболее эффективных методах лечения, существующих в мире.

Профессор Драве многие годы, до конца своей жизни, входила в редакционный совет «Русского журнала детской неврологии».

Шарлотта Драве прожила долгую жизнь, оставив огромное научное наследие и светлую память в сердцах пациентов, друзей и коллег.

*Редакция «Русского журнала  
детской неврологии»*