

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

# ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Синдром Ландау–Клеффнера  
(приобретенная эпилептическая  
афазия) с фокусом на электро-  
энцефалографические критерии*

*Эквиваленты мигрени у детей.  
Периодические синдромы детского  
возраста*

*Современные технологии  
в диагностике поражения  
органа зрения у больных  
с нейрофиброматозом I типа*

*Синдром Ретта: трудности  
диагностики*

*Митохондриальное заболевание –  
NARP-синдром – в практике  
детского невролога*

ТОМ 11

№

3

2 0 1 6



<http://rjdn.abvpress.ru>

«Русский журнал детской неврологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2008 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

# РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

ТОМ 11  
№ 3  
2016

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

**Учредители:**  
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

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

**Статьи направлять по адресу:**  
115211, Москва, ул. Борисовские  
пруды, 13, корп. 2, **ответственному**  
**секретарю** О.А. Пылаевой  
**e-mail:** [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru)

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

**Редактор В.Е. Ефремова**  
**Корректор В.А. Наумкина**  
**Дизайн Е.В. Степанова**  
**Верстка Е.А. Прокофьева**

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

**Руководитель проекта**  
**Р.А. Кузнецов, +7 (926) 469-29-89,**  
**+7 (499) 929-96-19,**  
**kuznetsov@abvpress.ru**

*Журнал зарегистрирован в Федеральной  
службе по надзору в сфере связи,  
информационных технологий  
и массовых коммуникаций ПИИ  
№ 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.  
2016. Том 11. № 3. 1–64.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге  
«Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии  
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

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

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

**Белопасов Владимир Викторович**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАМН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (Астрахань, Россия)

**Белоусова Елена Дмитриевна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

**Кравцов Юрий Иванович**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 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 психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (Москва, Россия)

**Прусаков Владимир Федорович**, д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, заведующий кафедрой детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» 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 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Калинина Лариса Васильевна**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

**Федин Анатолий Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАЕН, первый проректор – проректор по учебной работе и заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

#### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

In 2008, the journal was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

# RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

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

## EDITOR-IN-CHIEF

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

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

## SECRETARY IN CHARGE

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

FOUNDED IN 2006

VOL. 11  
N<sup>o</sup> 3  
2016

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

**Editorial Office:**  
Research Institute of Carcinogenesis,  
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye  
Shosse, Moscow, 115478  
Tél./Fax: +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. Pylayeva, 13 Borisovskie  
Prudy St., Build. 2, Moscow, 115211  
e-mail: [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru)

Coordinator of public relations, journalist  
E.K. Moiseeva

**Editor V.E. Efremova**  
**Proofreader V.A. Naumkina**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up E.A. Prokofieva**

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

**Project Manager**  
**R.A. Kuznetsov, +7 (926) 469-29-89,**  
**+7 (499) 929-96-19, kuznetsov@abvpress.ru**

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

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

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

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

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

Russkiy Zhurnal Detskoy  
Nevrologii.  
2016. Volume 11. № 3. 1–64.

© PH “ABV-Press”, 2016

Pressa Rossii catalogue index:  
88083

Printed at the Mediacolor LLC

2,000 copies

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

#### EDITORIAL BOARD

- Alikhanov Alikhan A.**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Belopasov Vladimir V.**, MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Medical Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)
- Belousova Elena D.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Vlasov Pavel N.**, MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Guzeva Valentina I.**, MD, PhD, Professor, Chief Child Neurologist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)
- Zykov Valeriy P.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Kravtsov Yuri I.**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)
- Malmberg Sergey A.**, MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)
- Maslova Olga I.**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the Research Institution Scientific Center of Child Health (Moscow, Russia)
- Prusakov Vladimir F.**, MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)
- Rudakova Irina G.**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)
- Kholin Alexey A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

#### EDITORIAL COUNCIL

- Evtushenko Stanislav K.**, MD, PhD, Professor, Member of American Academy for Cerebral Palsy, Child Neurologist, Epileptologist, Clinical Neuroimmunologist, Head of the Department of Child Neurology of the Postgraduate Education Faculty of M. Gor'kiy Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
- Kalinina Larisa V.**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Karlov Vladimir A.**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the State Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- Kotov Sergey V.**, MD, PhD, Professor, Chief Neurologist of the Moscow Region, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)
- Fedin Anatoliy I.**, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

#### FOREIGN EDITORS

- Dravet Charlotte**, Psychiatrist, Epileptologist, President of the French League Against Epilepsy and Member of the Committee for Classification of Various Types of Epilepsy of International League Against Epilepsy (Marseilles, France)
- Dulac Oliver**, Professor, Neuropediatrician, President of the Scientific Council of the French Foundation for Epilepsy Research (Paris, France)
- Holthausen Hans**, MD, Professor, Member Scientific Board of Schön Klinik (Pediatrician, Neuropediatrics, Epileptology) (Vogtareuth, Germany)
- Kluger Gerhard**, MD, Professor of University of Salzburg, senior consultant of Neuropediatrics and Neurological Rehabilitation of the Epilepsy Center for Children and Adolescents Schön Klinik (Vogtareuth, Germany)

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- К.Ю. Мухин*  
Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия) с фокусом на электроэнцефалографические критерии . . . . . 8
- Е.А. Морозова, А.В. Петрова, А.А. Хасанов*  
Сравнительная характеристика неврологического статуса детей, рожденных в I и II физиологических позициях . . . . . 22

### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А.С. Ольшанская, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Е.В. Козина, Е.Ю. Чешейко, А.В. Дюжакова*  
Современные технологии в диагностике поражения органа зрения у больных с нейрофиброматозом I типа (обзор литературы) . . . . . 32
- А.Е. Понятишин, А.Б. Пальчик, В.В. Приворотская, О.И. Глебовская*  
Эквиваленты мигрени у детей. Периодические синдромы детского возраста. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения . . . . . 38

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Е.В. Малинина, И.В. Забозлаева*  
Синдром Ретта: трудности диагностики (клинико-психопатологические аспекты) . . . . . 49
- Е.В. Шишкина, М.В. Бархатов, Е.В. Борисова, С.О. Фалалеева, Н.А. Шекалева, Н.Ю. Макаревская, М.А. Чубко*  
Митохондриальное заболевание – NARP-синдром – в практике детского невролога . . . . . 57

### КНИЖНОЕ ОБОЗРЕНИЕ

- Рецензия на книгу К.Ю. Мухина и соавт. «Epileptic encephalopathies and related syndromes in children» (John Libbey Eurotext, 2014) . . . . . 62

### ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

- Тестовый контроль . . . . . 63

### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

- . . . . . 64

## CONTENTS

### ORIGINAL REPORTS

*K. Yu. Mukhin*

**Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia) with a focus on electroencephalographic criteria. . . . . 8**

*E.A. Morozova, A.V. Petrova, A.A. Khasanov*

**Comparative characteristics of the neurological status of infants born in the I and II physiological positions. . . . . 22**

### REVIEWS AND LECTURES

*A.S. Ol'shanskaya, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.V. Kozina, E. Yu. Chesheyko, A.V. Dyuzhakova*

**Modern technologies in the diagnosis of the vision organ pathology in patients with neurofibromatosis type I (review of literature). . . . . 32**

*A.E. Ponyatishin, A.B. Pal'chik, V.V. Privorotskaya, O.I. Glebovskaya*

**Pediatric migraine equivalents. Childhood periodic syndromes. A review of literature and the authors' clinical observations. . . . . 38**

### CASE REPORTS

*E.V. Malinina, I.V. Zabožlaeva*

**Rett syndrome: difficulties of diagnostics (clinical and psychopathological aspects). . . . . 49**

*E.V. Shishkina, M.V. Barkhatov, E.V. Borisova, S.O. Falalaleeva,*

*N.A. Shchekaleva, N. Yu. Makarevskaya, M.A. Chubko*

**The mitochondrial disease NARP syndrome in the practice of a pediatric neurologist. . . . . 57**

### BOOK REVIEW

**Review of the book of K. Yu. Mukhin et al. «Epileptic encephalopathies and related syndromes in children» (John Libbey Eurotext, 2014) . . . . . 62**

### ADVANCED TRAINING

**Test Check. . . . . 63**

**INFORMATION FOR AUTHORS. . . . . 64**

## Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия) с фокусом на электроэнцефалографические критерии

К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;  
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

**Контакты:** Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Синдром Ландау–Клеффнера (СЛК) – заболевание из группы возрастзависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна, проявляющееся приобретенной сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций в сочетании с различными эпилептическими приступами и диффузными эпилептиформными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при отсутствии структурных изменений в мозге. Впервые клиническую картину заболевания описали детский невролог W.M. Landau и логопед F.R. Kleffner в 1957 г. у 6 больных. Авторы связали возникновение афазии не с эпилептическими приступами, а с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, т. е., по сути, сформулировали современную концепцию эпилептических энцефалопатий. В настоящее время доказано повреждающее воздействие продолженной диффузной эпилептиформной активности на развивающийся мозг ребенка, реализующееся в нарушении речи и других высших психических функций. Возраст больных при манифестации СЛК (3–5 лет) является критическим периодом в становлении речевой функции. Согласно концепции H.P. Doose (2003) в основе развития СЛК лежит «врожденное нарушение процессов созревания мозга».

Автор рассматривает представления о происхождении СЛК, включая возможные генетические основы заболевания, эпидемиологические аспекты, клинико-ЭЭГ-проявления с подробным описанием иктальных и интериктальных изменений на ЭЭГ, подходы к лечению, включая собственные данные. Для заболевания характерна электро-клиническая триада: эпилептические приступы (могут отсутствовать или быть единичными в анамнезе), нарушение высших психических функций (с преобладанием афатических расстройств), эпилептиформная активность на ЭЭГ (сочетание региональных и диффузных паттернов с нарастанием во сне).

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, феномен продолженной пик-волновой активности на электроэнцефалограмме в фазу медленного сна, синдром Ландау–Клеффнера, этиология, клиника, диагностика, лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-8-21

### LANDAU–KLEFFNER SYNDROME (ACQUIRED EPILEPTIC APHASIA) WITH A FOCUS ON ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CRITERIA

K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 6 Svetlaya St., Puchkovo Village,  
Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia

Landau–Kleffner syndrome (LKS) is a disease from the group of age-dependent epileptic encephalopathies with the phenomenon of prolonged spike–wave activity in slow-wave sleep, which is manifested by acquired sensorimotor aphasia, impaired higher mental functions concurrent with various epileptic seizures and diffuse electroencephalographic (EEG) epileptiform changes in the absence of cerebral structural changes. In 1957, W.M. Landau, a pediatric neurologist, and F.R. Kleffner, a logopedist, first described the clinical presentation of the disease in 6 patients. The author associated the occurrence of aphasia with epileptiform EEG activity rather than with epileptic seizures, i. e. they per se formulated the modern concept of epileptic encephalopathy. There has been currently evidence that prolonged diffuse epileptiform activity has a damaging effect on a child's developing brain, which is seen in impairments of speech and other higher mental functions. The age of patients with manifestations of LKS (3–5 years) is a critical period for the development of speech function. According to the concept of H. Doose (2003), congenital brain maturation disorder underlies LKS.

The paper considers ideas on the origin of the LKS, including the possible genetic bases of diseases, epidemiological aspects, clinical and EEG manifestations with a detailed description ictal and interictal EEG changes, and treatment approaches, including the author's data. The disease is characterized by an electroclinical triad: seizures (may be absent or may be single in a history), impaired higher mental functions (with a predominance of aphasic disorders), epileptiform EEG activity (a combination of regional and diffuse patterns with an increase during sleep).

**Key words:** epilepsy, epileptic encephalopathy, phenomenon of prolonged spike–wave electroencephalographic activity in slow-wave sleep syndrome, Landau–Kleffner syndrome, etiology, clinical presentation, diagnosis, treatment

### Введение

Синдром Ландау–Клеффнера (СЛК) – заболевание из группы возрастзависимых эпилептических энцефалопатий с феноменом продолженной эпилептиформной пик-волновой активности в фазу медленного сна (ПЭМС), проявляющееся приобретенной сенсомоторной афазией, нарушением высших психических функций в сочетании с различными эпилептическими приступами и диффузными эпилептиформными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) при отсутствии структурных изменений в мозге. Синоним: синдром приобретенной эпилептической афазии. СЛК включен в Международную классификацию эпилепсий, эпилептических синдромов и схожих заболеваний (1989) в раздел 3: «Формы эпилепсии, не имеющие четкой классификации как парциальные или генерализованные». В проекте новой классификации эпилептических синдромов СЛК расположен в группе эпилептических энцефалопатий [17].

Впервые клиническая картина заболевания была описана американцами W.M. Landau (детский невролог) и F.R. Kleffner (логопед) в 1957 г. у 6 больных под названием «синдром приобретенной афазии и судорог» [26]. Обсуждая причину развития афазии, W.M. Landau и F.R. Kleffner писали: «Продолженные судорожные разряды в мозговой ткани приводят к функциональному блокированию корковых центров речи». Таким образом, уже в 1957 г. они связали возникновение афазии не с эпилептическими приступами, а с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, т.е., по сути, сформулировали современную концепцию эпилептических энцефалопатий. В настоящее время доказано повреждающее воздействие продолженной диффузной эпилептиформной активности на развивающийся мозг ребенка, реализующееся в нарушении речи и других высших психических функций [4, 10, 24, 45]. Возраст больных при манифестации СЛК (3–5 лет) является критическим периодом в становлении речевой функции [1, 11, 32]. Согласно концепции Н.Р. Dooze (2003) в основе развития СЛК лежит «врожденное нарушение процессов созревания мозга» [16].

В последние годы убедительно продемонстрирована роль мутации гена *GRIN2A* (локус 16p13), затрагивающей глутаматные рецепторы, в возникновении эпилепсии, речевых и когнитивных нарушений, а также феномена постоянной продолженной эпилептиформной активности на ЭЭГ в фазу медленного сна [18, 27]. Показано генетическое родство роландической эпилепсии с атипичным течением и эпилептических энцефалопатий с паттерном ПЭМС, включая СЛК [35]. В отдельных публикациях обсуждается роль мутации гена *SRPX2* в возникновении тяжелых речевых и когнитивных нарушений у больных эпилепсией [38].

В редких случаях возможно появление «симптоматического» варианта СЛК у больных с развитием

эпилепсии на фоне структурного поражения головного мозга. Такие случаи описаны при олигодендроглиоме и других опухолях, а также кистах, цистицеркозе, затрагивающих доминантную по речи височную долю, билатеральной полимикрогирии [13, 19, 31, 37]. Однако отнесение данных случаев к «истинному» «идиопатическому» варианту СЛК весьма дискуссионно.

### Симптоматика

Частота СЛК в популяции больных эпилепсией не уточнена; чаще страдают мальчики. Согласно нашим данным, частота СЛК составляет 1,46 % среди всех форм эпилепсии у детей до 14 лет [4].

СЛК манифестирует в возрасте от 2 до 8 лет, причем максимум случаев дебюта происходит в интервале 5–7 лет [45]. В классическом варианте СЛК до момента дебюта заболевания моторное, психическое и речевое развитие пациентов соответствует возрасту. Принципиально важно, что даже при раннем дебюте СЛК (например, в возрасте 2–3 лет) речевая функция изначально соответствует возрастным навыкам. Для заболевания характерна электро-клиническая триада: эпилептические приступы (могут отсутствовать или быть единичными в анамнезе), нарушение высших психических функций (с преобладанием афатических расстройств), эпилептиформная активность на ЭЭГ (сочетание региональных и диффузных паттернов с нарастанием во сне) [24, 26, 32, 46]. В половине всех случаев СЛК дебютирует с эпилептических приступов, у остальных пациентов – с когнитивных и речевых нарушений [45]. Однако в нашем исследовании у тех больных, у которых приобретенная афазия сочеталась с эпилептическими пароксизмами, приступы всегда предшествовали развитию афазии [4].

Эпилептические приступы – важный, но не облигатный симптомокомплекс при СЛК. У 25 % пациентов, по данным R. Guerrini и С. Marini (2013), приступы отсутствуют либо родители их не замечают [21]. Эпилептические приступы дебютируют в возрасте от 2,5 до 6 лет (в среднем в 4 года) [6]. Семиология приступов при СЛК довольно разнообразна, включая фокальные и псевдогенерализованные пароксизмы [32]. Для больных СЛК характерны следующие типы приступов:

- атипичные абсансы;
- эпилептический миоклонус век;
- фокальные моторные, включая фарингооральные, гемифациальные и гемиконвульсивные;
- вторично-генерализованные судорожные;
- атонические и атонически-астатические.

Атипичные абсансы – как правило, доминирующий тип приступов (нередко в сочетании с миоклонусом век). Для СЛК характерно появление атипичных абсансов с циклолептическим течением: серийные

приступы в течение нескольких недель или месяцев, затем их исчезновение на несколько недель. Фокальные моторные приступы, возникающие при засыпании или при пробуждении (чаще), идентичны таковым при роландической эпилепсии и синдроме псевдо-Леннокса. Проявляются фарингооральными, гемифациальными, фациобрехиальными пароксизмами, а также гемиконвульсивными приступами. В момент приступа характерно возникновение «цокающих» или «булькающих» звуков, появление гиперсаливации и анартрии при сохранном сознании. Возможно присоединение редких вторично-генерализованных приступов, также в период пробуждения. В основе возникновения атонических и атонически-астатических приступов лежит феномен негативного миоклонуса. Они проявляются внезапной короткой потерей мышечного тонуса, что иногда сопровождается мгновенным падением. Приступы возникают обычно серийно, учащаясь в утреннее время.

При СЛК эпилептические приступы никогда не стоят на 1-м месте по тяжести клинических симптомов заболевания [47]. Приступы, как правило, редкие, единичные (за исключением абсансов), и их активный период не превышает нескольких месяцев, реже 1–2 лет. Более того, у всех пациентов приступы купируются самостоятельно или при терапии антиэпилептическими препаратами (АЭП), что обычно происходит уже в препубертатном периоде. Определяющим критерием тяжести заболевания и степени инвалидизации является выраженность афазии, когнитивных расстройств и нарушений поведения.

Ключевой симптомокомплекс СЛК – вербальная слуховая агнозия с последующим глубоким регрессом речевой функции. Афазия – первый симптом заболевания у 50 % больных [45]. Дебют афазии в группе обследованных нами пациентов констатировался в возрастном интервале от 4 до 7 лет (в среднем 5,4 года) [4]. В основе синдрома приобретенной эпилептической афазии лежит нарушение слухоречевого восприятия, т. е. возникновение акустико-вербальной агнозии, при которой блокируется любая лингвистическая информация, поступающая с периферии, со стороны органа слуха [8]. Первично всегда страдает понимание речи, а затем сама речь. В тяжелых случаях дети создают впечатление полностью глухих (перестают даже реагировать на резкий интенсивный звук у них за спиной), а при развитии заболевания – и немых [30]. Речевые нарушения чаще развиваются постепенно, в течение нескольких недель или месяцев, реже – катастрофически быстро, за несколько дней. Навыки чтения и письма обычно также страдают [7]. Речевые нарушения при СЛК имеют нередко флюктуирующее течение; при этом периоды кратковременного улучшения и даже восстановления чередуются с нарастанием афатических проявлений [15].

Когнитивные и поведенческие расстройства наблюдаются у всех больных СЛК, но степень их выраженности может быть различной: от минимальных нарушений до развития психотических расстройств и «глобального регресса» когнитивных функций с невозможностью обучения. Отмечается нарастание возбудимости, гиперактивности, нередко с агрессивным поведением, реакциями протеста и негативизма; возможно появление жестовых стереотипий. Предполагается, что данные нарушения являются реакцией на расстройство общения [45]. Среди больных СЛК описано развитие психопато-, шизофрено- и аутистического поведения, возникновение приступов немотивированной агрессии, тревоги и страхов [37]. Во время активного периода заболевания у всех пациентов наблюдаются различной степени выраженности когнитивные нарушения: ухудшение памяти (особенно запоминания нового), внимания, скорости реакции; расстройство чтения, письма, пространственной ориентации, проявления диспраксии; тяжелые нарушения коммуникации [36, 48]. Таким образом, именно речевые, поведенческие и когнитивные нарушения, а не эпилептические приступы определяют тяжесть заболевания и степень социальной дезадаптации пациентов.

Рутинное неврологическое исследование пациентов, как правило, не обнаруживает каких-либо очаговых симптомов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) при СЛК, как правило, не выявляет какой-либо патологии, однако позволяет исключить симптоматический характер заболевания. Интересно исследование М. Takeока и соавт. (2005), которые сообщили о редукции объема верхних височных извилин с обеих сторон у 4 больных типичным СЛК при волуметрическом анализе МРТ-изображений [44]. Редукция объема в области слуховой коры составляла 25–57 % от нормативных показателей. Обсуждается гипотеза о том, что постоянная продолженная эпилептиформная активность может вызывать развитие кортикальной атрофии. N. Fejerman и соавт. (2007) не исключают, что именно локальная кортикальная атрофия (уменьшение объема височных долей) приводит к тому, что речевая функция при СЛК восстанавливается не полностью даже после исчезновения эпилептиформной активности на ЭЭГ [19].

Диагноз СЛК может представлять значительные трудности, особенно в отсутствие эпилептических приступов (табл. 1). На первых этапах диагностики необходимо тщательное исследование слуха у всех пациентов для исключения нейросенсорной тугоухости. Следует иметь в виду, что острое развитие афазии у детей 2–8 лет без клинических признаков инсульта или энцефалита имеет наиболее вероятную причину – СЛК [19].

**Таблица 1. Дифференциальный диагноз синдрома Ландау–Клеффнера со схожими эпилептическими синдромами [6]**  
**Table 1. Differential diagnosis of Landau–Kleffner syndrome with similar epileptic syndromes [6]**

Признак Sign	Синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome	Синдром электрического статуса медленного сна Electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome	Синдром псевдо-Леннокса Pseudo-Lennox syndrome
Частота Incidence rate	Не изучена Not investigated	Не изучена Not investigated	5 % среди всех больных роландической эпилепсией 5 % of all patients with rolandic epilepsy
Возраст дебюта Onset age	3–7 лет 3–7 y. o.	От 8 мес до 15 лет, в среднем 4–6 лет From 8 months to 15 y. o., in average 4–6 y. o.	1,5–7 лет 1,5–7 y. o.
Частота встречаемости эпилептических приступов Degree of epileptic seizures incidence	В среднем у 70 % больных In average in 70 % of patients	В среднем у 60 % больных In average in 60 % of patients	В 100 % случаев In 100 % of cases
Характер эпилептических приступов Nature of epileptic seizures	Фокальные моторные при пробуждении; атипичные абсансы; редко – вторично-генерализованные Focal motor seizures on awakening; atypical absences; rare – secondary generalized seizures	Фокальные моторные и редкие вторично-генерализованные при пробуждении; атипичные абсансы; возможны атонические Focal motor seizures and rare secondary generalized seizures on awakening; atypical absences; atonic absences are possible	Фокальные моторные, реже – вторично-генерализованные; атипичные абсансы; атонические и атонически-астатические; реже – миоклонические Focal motor seizures, more rarely – secondary generalized seizures; atypical absences; atonic and atonic-astatic; more rarely – myoclonic seizures
Частота приступов Frequency of seizures	Обычно невысокая, исключая атипичные абсансы Generally low, excluding the atypical absences	Обычно невысокая, исключая атипичные абсансы; в 30 % случаев приступы единичные Generally low, excluding the atypical absences; single seizures in 30 % of cases	Высокая; нередко ежедневные серийные приступы со склонностью к статусному течению High; often daily seizure clusters with a tendency to status course
Зависимость приступов от ритма сон–бодрствование Dependence of seizures on sleep–wake rhythm	Засыпание и пробуждение: фокальные моторные (чаще гемифациальные); в бодрствовании – преимущественно атипичные абсансы Sleep onset and awakening: focal motor (more often hemifacial) seizures; during the wakefulness – mostly atypical absences	Засыпание и пробуждение: фокальные моторные и вторично-генерализованные Sleep onset and awakening: focal motor and secondary generalized seizures	Засыпание и пробуждение: фокальные моторные; в бодрствовании – атипичные абсансы, атонические и атонически-астатические, миоклонические Sleep onset and awakening: focal motor; during wakefulness – atypical absences, atonic and atonic-astatic, myoclonic seizures
Эпилептический статус приступов Epileptic status of seizures	Не характерен Not characteristic	Не характерен Not characteristic	Характерно развитие эпилептического статуса атипичных абсансов и фокальных моторных приступов (оперкулярный статус) Characteristic development of epileptic status of atypical absences and focal motor seizures (opercular status)
Изменения в неврологическом статусе Changes in neurological status	Не характерны Not characteristic	Гемипарез примерно у 1/3 больных («симптоматический» вариант) Hemiparesis approximately in 1/3 of patients (“symptomatic” variant)	Нередко отмечаются атаксия, гипотония, проявления оро-лингво-букко-моторной диспраксии Often ataxia, hypotonia, signs of oro-linguo-bucco-motor dyspraxia

Продолжение таблицы 1  
Continued of table 1

Признак Sign	Синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome	Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна Electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome	Синдром псевдо-Леннокса Pseudo-Lennox syndrome
Высшие корковые функции Higher cortical functions	Сенсомоторная афазия в 100 % случаев; возможны нарушения поведения и когнитивные расстройства Sensorimotor aphasia in 100 % of cases; possible behaviour disorders and cognitive disorders	Выраженные когнитивные нарушения в 100 % случаев. Возможно развитие аутистического-, психопато- и шизофреноподобных нарушений поведения. Снижение IQ до 78–45. Ухудшение речевой функции Expressed cognitive disorders in 100 % cases. Possible development of autistic-, psychopathic- and schizophrenia-like behaviour disorders. Lowering of IQ to 78–45. Deterioration of verbal function	Интеллектуально-мнестические расстройства различной степени выраженности. Речевые нарушения (вплоть до анартии) за счет оро-лингво-букко-моторной диспраксии Cognitive and mnestic disorders of various degree of expression. Verbal disorders (up to anarthry) due to oro-linguo-bucco-motor dyspraxia
Электроэнцефалограмма бодрствования Electroencephalogram in wakefulness	Региональные комплексы типа ДЭПД в височных и теменно-височных отведениях. Преобладание региональных паттернов от доминантной по речи гемисферы Regional complexes of BEDC type in temporal and parietal leads. Prevailing regional patterns from hemisphere, which is dominant by speech	Региональные комплексы типа ДЭПД с преобладанием в лобных отделах и диффузная активность острая–медленная волна в виде коротких разрядов Regional complexes of BEDC type, prevailing in frontal areas and diffuse action is acute–slow wave in the form of short discharges	Типичные комплексы ДЭПД в виде единичных и сгруппированных паттернов с лобно-центральной преобладанием. Диффузная активность острая–медленная волна в виде коротких разрядов Typical BEDC complexes in the form of single and grouped patterns with frontal central predominance. Diffuse action is acute–slow wave in the form of short discharges

Т. Деонна и соавт. (2009) выделяют следующие диагностические критерии СЛК [15]:

- 1) приобретенная афазия, возникшая в детском возрасте;
- 2) пароксизмальные нарушения на ЭЭГ: фокальные, мультифокальные острые волны со значительным нарастанием в фазу медленного сна;
- 3) эпилептические приступы, обычно «доброкачественные» — редкие и нетяжелые, с самокупированием в исходе заболевания;
- 4) отсутствие локального структурного поражения головного мозга;
- 5) стабилизация заболевания с течением времени с последующим улучшением речевой функции.

#### Лечение и прогноз

Терапия СЛК включает применение АЭП, кортикостероидов и проведение логопедических занятий. Наиболее эффективными АЭП при лечении больных СЛК являются вальпроаты, этосуксимид\*, сульгиам\*, бензодиазепины (клобазам\*) и кортикостероиды [6, 21, 45].

Стартовая терапия при наличии эпилептических приступов осуществляется с применением препаратов вальпроевой кислоты (Депакин хроносфера, Депакин хроно) в средней дозе 20–40 мг/кг/сут. При недостаточной эффективности рекомендуется комбинация вальпроата (Депакин) с этосуксимидом, сульгиамом или клобазамом. В отдельных случаях продемонстрирована эффективность других АЭП, в частности леветирацетама [9]. У 80 % больных достаточно быстро удается добиться полного купирования приступов на фоне антиэпилептической терапии. В остальных случаях наблюдается значительное урежение приступов с постепенным достижением ремиссии во всех случаях к началу пубертатного периода независимо от проводимой терапии (как и при роландической эпилепсии) [32].

По-другому обстоит дело с блокированием диффузных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ и коррекцией речевых нарушений. Эпилептиформная активность при СЛК резистентна к проводимой терапии, а восстановление речевой функции без существенного уменьшения ЭЭГ-аномалий (особенно

\*Препараты, не зарегистрированные в РФ.

Окончание таблицы 1  
End of table 1

Признак Sign	Синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome	Синдром электрического эпилептического статуса медленного сна Electrical status epilepticus during slow-wave sleep syndrome	Синдром псевдо-Леннокса Pseudo-Lennox syndrome
Электроэнцефалограмма сна Sleep electroencephalogram	Нарастание диффузных разрядов во время фазы медленного сна, эпизодически до уровня «электрического статуса». Персистирование диффузной эпилептиформной активности в фазу REM-сна Intensification of diffuse discharges during the slow sleep phase, occasionally to “electrical status”. Persistence of diffuse epileptiform activity during REM-sleep phase	Постоянно, многие месяцы и годы во время фазы медленного сна отмечаются продолженные (более 85 % записи) диффузные комплексы острая–медленная волна с акцентом в лобных отведениях. Физиологические паттерны сна отсутствуют. Блокирование ПЭМС в фазу REM-сна Continued (more than 85 % of record) diffuse complexes sharp–slow wave with the accent in frontal leads during the slow sleep phase are observed permanently, during months and years. Physiological sleep patterns are absent. CSWS blocking during REM-sleep phase	Отмечается нарастание диффузной эпилептиформной активности в фазу медленного сна, эпизодически до уровня «электрического статуса». Блокирование ПЭМС в фазу REM-сна Intensification of diffuse epileptiform activity during the slow sleep phase, occasionally to “electrical status” level. CSWS blocking during REM-sleep phase
Прогноз Prognosis	Относительно приступов – благоприятный в 100 % случаев. В отношении речевых расстройств – серьезный: регресс афазии во всех случаях, но полное восстановление речи – только у 1/3 больных With respect to seizures – favourable prognosis in 100 % of cases. With respect to verbal disorders – serious: regress of aphasia in all cases, but full speech restoration in 1/3 of patients only	Относительно приступов – благоприятный в 100 % случаев. В отношении когнитивных функций – сохранение в большинстве случаев интеллектуально-мнестических нарушений различной степени With respect to seizures – favourable prognosis in 100 % of cases. With respect to cognitive functions – remaining cognitive and mnestic disorders of various degrees in the most of cases	Несмотря на резистентность приступов к антиэпилептическим препаратам, в конечном итоге достигается полная ремиссия в пубертате. Сохранение умеренных когнитивных нарушений примерно у 50 % больных Despite the resistance of seizures to antiepileptic drugs, the complete remission is achieved in puberty. Moderate cognitive disorders remain in approximately 50 % of patients

**Примечание.** ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства; ПЭМС – продолженная эпилептиформная пик-волновая активность в фазу медленного сна.

*Note.* BEDC – benign epileptiform discharges of childhood; CSWS – continuous spike wave during slow sleep.

ПЭМС) невозможно [19]. В случае изолированной афазии (при отсутствии эпилептических приступов) лечение начинается с монотерапии одним из 4 АЭП: вальпроат (Депакин хроносфера), этосуксимид (20–35 мг/кг/сут), сультам (10–15 мг/кг/сут), клобазам (около 1 мг/кг/сут) [32, 37]. В целом АЭП значительно более эффективны в отношении купирования эпилептических приступов, чем речевых расстройств. При недостаточной эффективности АЭП рекомендуется применение кортикостероидных гормонов: адренокортикотропный гормон, синактен депо, преднизолон, метипред (пульс-терапия), гидрокортизон, дексаметазон. Кортикостероиды высокоэффективны в блокировании эпилептиформной активности и улучшении речевых функций [3, 6, 43, 45]. В лечении СЛК оптимально пероральное применение гидрокортизона

[12]. Рекомендуемая дозировка гидрокортизона – 8–10 мг/кг/сут в течение 2 нед, затем снижение примерно на 2 мг/кг/сут каждые 2 нед под контролем видео-ЭЭГ-мониторинга с включением сна; при получении положительного клинического и ЭЭГ-результата – поддерживающая доза 2 мг/кг/сут в течение еще 3–6 мес. Отмечена высокая эффективность подобной схемы применения гидрокортизона в блокировании эпилептиформной активности и восстановлении речевой функции. J.J. Riviello и S. Hadjiloizou (2008) рекомендуют пероральное применение преднизолона при СЛК (табл. 2) [37]. В случае нарастания речевых расстройств после отмены кортикостероидов повторный курс возможен через 6 мес.

В отдельных публикациях обсуждается эффективность иммуноглобулинов, кетогенной диеты

**Таблица 2.** Шестимесячный курс перорального приема преднизолона в лечении больных с синдромом Ландау–Клеффнера [37]

**Table 2.** Six months course of oral administration of prednisolone in treatment of patients with Landau–Kleffner syndrome [37]

Доза преднизолона Dose of prednisolone	Продолжительность терапии в данной дозе Duration of administration with this dose
2 мг/кг/сут (максимум 60 мг/сут) 2 mg/kg/day (maximum 60 mg/day)	1 мес 1 month
1,5 мг/кг/сут 1,5 mg/kg/day	1 мес 1 month
1 мг/кг/сут 1 mg/kg/day	1 мес 1 month
1 мг/кг/сут через день 1 mg/kg/day alternate days	1 мес 1 month
0,75 мг/кг/сут через день 0,75 mg/kg/day alternate days	1 мес 1 month
0,5 мг/кг/сут через день 0,5 mg/kg/day alternate days	1 мес 1 month

**Примечание.** Вакцинация должна быть проведена и закончена перед началом курса кортикостероидов.  
*Note.* Vaccination shall be done and ended before the beginning of corticosteroids administration course.

и хирургических методов (стимуляция блуждающего нерва и множественные субпиальные транскортикальные трансекции) в лечении СЛК [7, 14, 25, 37]. Существенное внимание в комплексной терапии СЛК должно быть уделено логопедическим занятиям и работе с психологом в целях коррекции речевых, когнитивных и поведенческих нарушений [1, 15].

При СЛК прогноз следует проводить отдельно для эпилептических приступов, с одной стороны, и речевых и когнитивных нарушений — с другой. Прогноз относительно приступов всегда благоприятный: эпилептические приступы купируются, а эпилептиформная активность блокируется при наступлении пубертатного периода. Однако большинство авторов при наблюдении больных с СЛК в катамнезе подчеркивают стойкость речевых и когнитивных нарушений [13, 15]. Согласно обобщенным данным F.R. Kleffner и W.M. Landau (2009), а также P. Van Bogaert и P.F. Raquier (2009) относительно полное восстановление речевых функций возможно в 2/3 случаев СЛК [24, 46]. Неблагоприятное прогностическое значение для восстановления речевой функции имеет длительное персистирование эпилептиформных изменений на ЭЭГ, особенно диффузных. В исследовании A.M. Sorzano и соавт. (1994) ни у одного из пациентов

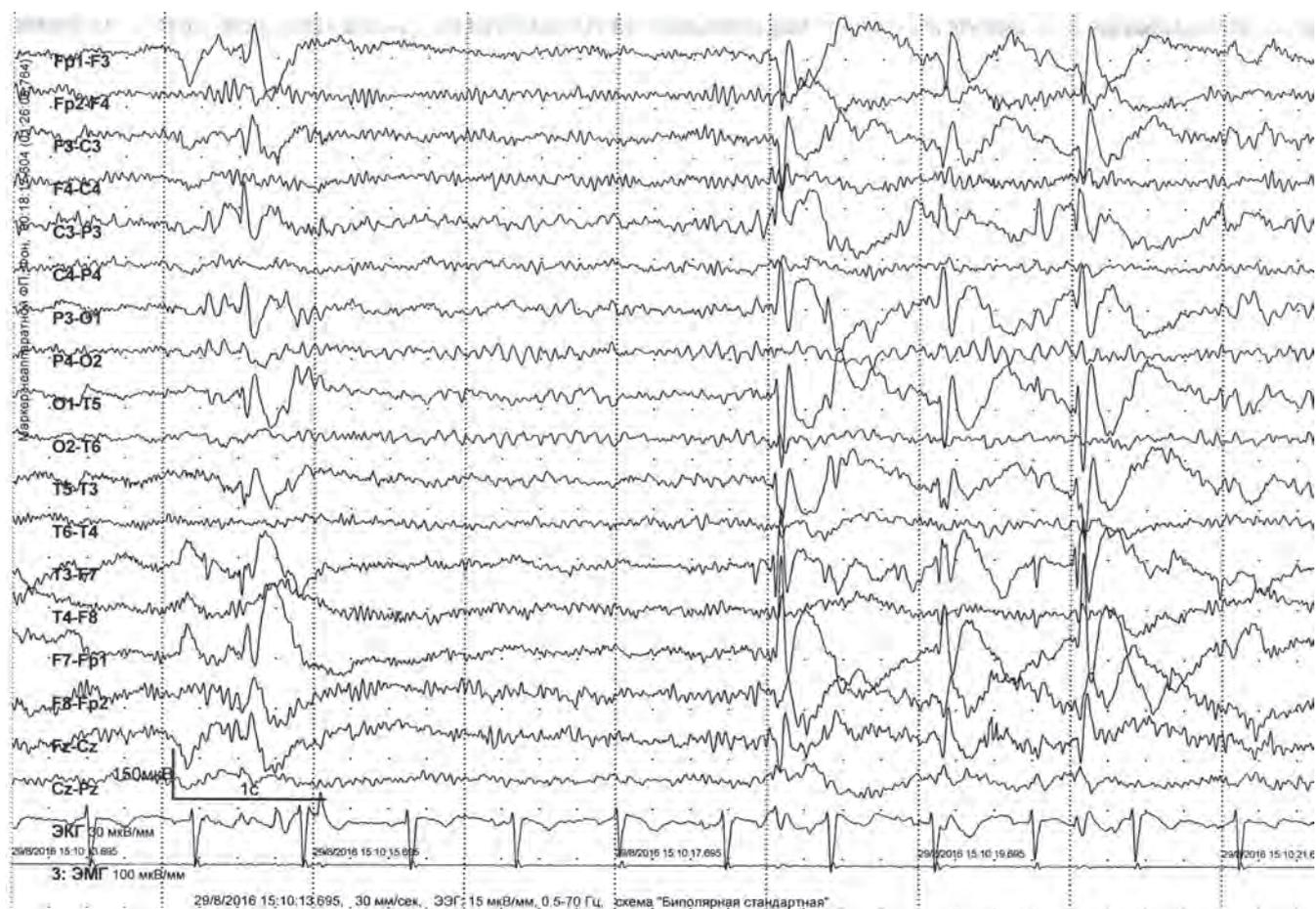
не было достигнуто существенного улучшения речи без нормализации ЭЭГ; с другой стороны, только примерно 30 % больных СЛК с нормализацией ЭЭГ полностью восстановили речевую функцию [42]. К неблагоприятным прогностическим факторам в отношении речевых и когнитивных нарушений относятся: симптоматическая этиология СЛК; ранний дебют эпилепсии (приступов и афазии); высокая продолжительность (более 18 мес) регистрации диффузных эпилептиформных аномалий на ЭЭГ (особенно ПЭМС); выраженные речевые и когнитивные нарушения в дебюте заболевания; применение АЭП, негативно влияющих на когнитивные функции [47].

### Электроэнцефалографические изменения при синдроме Ландау–Клеффнера

Наличие ЭЭГ-нарушений является обязательным признаком при СЛК и наблюдается, по определению, в 100 % случаев. Именно продолженная эпилептиформная активность приводит к развитию кардинального симптомокомплекса при СЛК — эпилептической афазии, что было впервые отмечено первооткрывателями синдрома. В 1957 г. W.M. Landau и F.R. Kleffner писали: «Продолженные судорожные разряды в мозговой ткани приводят к функциональному блокированию корковых центров речи» [26]. Ввиду возможности отсутствия эпилептических приступов при данном заболевании анализ ЭЭГ-изменений имеет важнейшее значение для установления точного диагноза. Изменения на ЭЭГ многообразны, вариабельны и вместе с тем достаточно специфичны.

**Основная активность.** Основная активность фоновой записи, как правило, соответствует нормативным возрастным характеристикам. В единичных случаях может наблюдаться легкое замедление фоновой записи [45].

**Эпилептиформная активность.** Типичными эпилептиформными ЭЭГ-паттернами при СЛК являются высокоамплитудные (200–400 мкВ) региональные спайки, острые волны или, чаще всего, комплексы острая–медленная волна. Данные комплексы локализируются преимущественно в височных (задневисочных) или теменно-височных областях [10, 20]. По морфологии они идентичны доброкачественным эпилептиформным паттернам детства и представляют сложный диполь с максимумом поверхностно-негативного отклонения в височных отведениях [28]. Эти комплексы состоят из «пятиточечных» острых волн с максимальным проявлением в задневисочных отведениях, чаще слева (доминантная по речи гемисфера) (рис. 1). По мнению A. Arzimanoglou и соавт. (2004), фокус патологической активности при СЛК локализуется в области верхней височной извилины, а точнее — извилины Гешля [8]. Пик-волновые комплексы нередко группируются в течение записи, возникая



**Рис. 1.** Пациентка П.Я., 10 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Регистрируются высокоамплитудные комплексы острая–медленная волна (5-точечный диполь, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД)), латерализованные по левой гемисфере. В отведениях Т3–F7 определяются сгруппированные ДЭПД  
 Fig. 1. Female patient P.Y., 10 y. o. Diagnosis: Landau–Kleffner syndrome. Electroencephalogram, wakeful state. Sharp–slow wave high-amplitude complexes, which are lateralized over the left hemisphere, are recorded (5-point dipole, benign epileptiform discharges of childhood (BEDC)). The grouped BEDC are determined in the leads T3–F7

в виде «дуплетов» и «триплетов». Во многих случаях эпилептиформная активность возникает мультирегионально, а также в обеих гемисферах, асинхронно независимо. Н.Р. Doose (2003) подчеркивает нередкое распространение эпилептиформной активности на лобные отделы [16].

Важнейшая характеристика эпилептиформной активности при СЛК – тенденция к диффузному распространению. В основе диффузного распространения пик-волновых комплексов при СЛК лежит феномен вторичной билатеральной синхронизации. При этом практически всегда удается установить временную асинхронию комплексов, а также амплитудное преобладание их на доминантной по речи стороне. Наиболее высокая амплитуда отмечается в височных отведениях, чаще с акцентом слева; хотя описаны случаи расположения очага в субдоминантной гемисфере. В труде корифеев – W.M. Landau и F.R. Kleffner (1957) – подчеркивалось, что сторонность нарушений ЭЭГ не всегда соответствует доминантной стороне,

определяемой по руке или глазу, и эпилептиформные паттерны могут наблюдаться как в доминантном, так и в субдоминантном полушариях [26]. В ряде случаев выявляется неустойчивая асимметрия с переменным преобладанием эпилептиформной активности то справа, то слева у одного и того же пациента в пределах одной записи ЭЭГ или в ближайших последующих. Диффузные пик-волновые разряды возникают в виде коротких или обычно более или менее продолжительных вспышек с частотой 2–3 Гц, интериктально в фоне или во время приступов атипичных абсансов [45].

Данные эпилептиформные изменения усиливаются во время сна. Следует отметить, что у некоторых пациентов, особенно на фоне лечения АЭП, эпилептиформная активность на ЭЭГ отсутствует в период бодрствования, и диагноз подтверждается исключительно на основании записи во сне [2, 4]. В момент засыпания наблюдается активация эпилептиформной активности в виде появления коротких диффузных разрядов комплексов острая–медленная

волна. В фазу медленного сна отмечается выраженное повышение индекса представленности и регулярности пик-волновой активности, вовлекающей оба полушария, нередко приводящее к появлению продолжительных пик-волновых комплексов, как при эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (electrical status epilepticus in sleep, ESES) (рис. 2). При этом на ЭЭГ сна отмечаются продолженные (до 50–100 % всей записи) диффузные билатеральные комплексы острая–медленная волна, обычно нерегулярные, с частотой от 1,5 до 3,5 Гц. В этом случае физиологические паттерны сна практически отсутствуют [45]. Данный факт явился основанием для предположения, что СЛК и ESES представляют собой разные проявления одного и того же заболевания [29, 41]. Многие авторы подчеркивают наличие ПЭМС у большинства больных СЛК. Так, P.G. Rossi

и соавт. (1999) констатировали наличие продолженных пик-волновых комплексов на ЭЭГ, регистрирующихся как в фазу медленного сна (ПЭМС), так и в период REM-сна, у 100 % обследованных ими больных с СЛК [39]. В связи с этим возникает закономерный вопрос: чем же отличаются электрические критерии при СЛК и эпилепсии с ESES? По мнению P. Genton и R. Guerrini (1993), единственное отличие заключается в том, что продолженная эпилептиформная активность на ЭЭГ возникает при ESES только в фазе медленного сна, а при СЛК продолжается и в REM-сне [20]. Кроме того, мы считаем, что при СЛК ПЭМС возникает эпизодически, а при ESES – постоянно на протяжении всего заболевания, многие месяцы и годы. Именно по этой причине когнитивные и поведенческие нарушения при ESES, как правило, более выражены, чем при СЛК [32, 47].



**Рис. 2.** Пациент Ю.А., 11 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. Электроэнцефалограмма, референтный монтаж, сон. Диффузные, билатерально-синхронные высокоамплитудные комплексы острая–медленная волна, по морфологии – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, крайне высокого индекса. Максимальная амплитуда эпилептиформных комплексов – левые лобные и височные отведения. Электроэнцефалограмма соответствует электрическому эпилептическому статусу медленного сна. Обращает на себя внимание относительная сохранность сонных веретен

**Fig. 2.** Male patient Y.A., 11 y. o. Diagnosis: Landau–Kleffner syndrome. Electroencephalogram, reference montage, sleep. Diffuse, bilateral and synchronous high amplitude sharp–slow wave complexes, according to morphology – benign epileptiform discharges of childhood, extremely high index. Maximum amplitude of epileptiform discharges – left frontal and temporal leads. Electroencephalogram corresponds to electrical status epilepticus of slow wave sleep. The relative integrity of sleep spindles attracts attention

При динамическом анализе результатов ЭЭГ-исследования у больных с СЛК обращает на себя внимание неустойчивость эпилептиформных паттернов, изменение их локализации в пределах одной гемисферы или даже в обоих полушариях, появление мультирегиональных паттернов [28]. Данный факт позволяет предположить функциональную (без структурного дефекта) природу нарушений биоэлектрической активности головного мозга при этой форме эпилепсии.

Иктальная ЭЭГ при СЛК зависит от характера приступа. Так, во время атипичных абсансов возникает диффузная синхронизированная активность с частотой комплексов острая–медленная волна в пределах от 1,5 до 4,0 Гц, с латерализацией по одному из височных отведений (рис. 3). Перед началом разряда обычно всегда заметна региональная эпилептиформная активность, что подтверждает концепцию о фокальном характере атипичных абсансов при СЛК

и развитии их в результате феномена вторичной билатеральной синхронизации [5]. Далеко не всегда по ЭЭГ (без поддержки видео) удастся судить об иктальном или интериктальном характере диффузных разрядов. Продолжительность диффузных пик-волновых разрядов на ЭЭГ не имеет такого определяющего значения для подтверждения иктальной сущности разряда, как при типичных абсансах. Возможна большая продолжительность пик-волновых разрядов на ЭЭГ (как правило, с меньшей синхронизацией, чем при типичных абсансах) при отсутствии клинических проявлений, и наоборот. Гипервентиляция и фотостимуляция обычно не провоцируют приступы и усиление эпилептиформных аномалий на ЭЭГ при СЛК.

**Медленноволновая активность.** Паттерны медленноволновой активности при СЛК неспецифичны. В фоновой ЭЭГ может отмечаться периодическое ритмическое замедление в височных отведениях, нередко

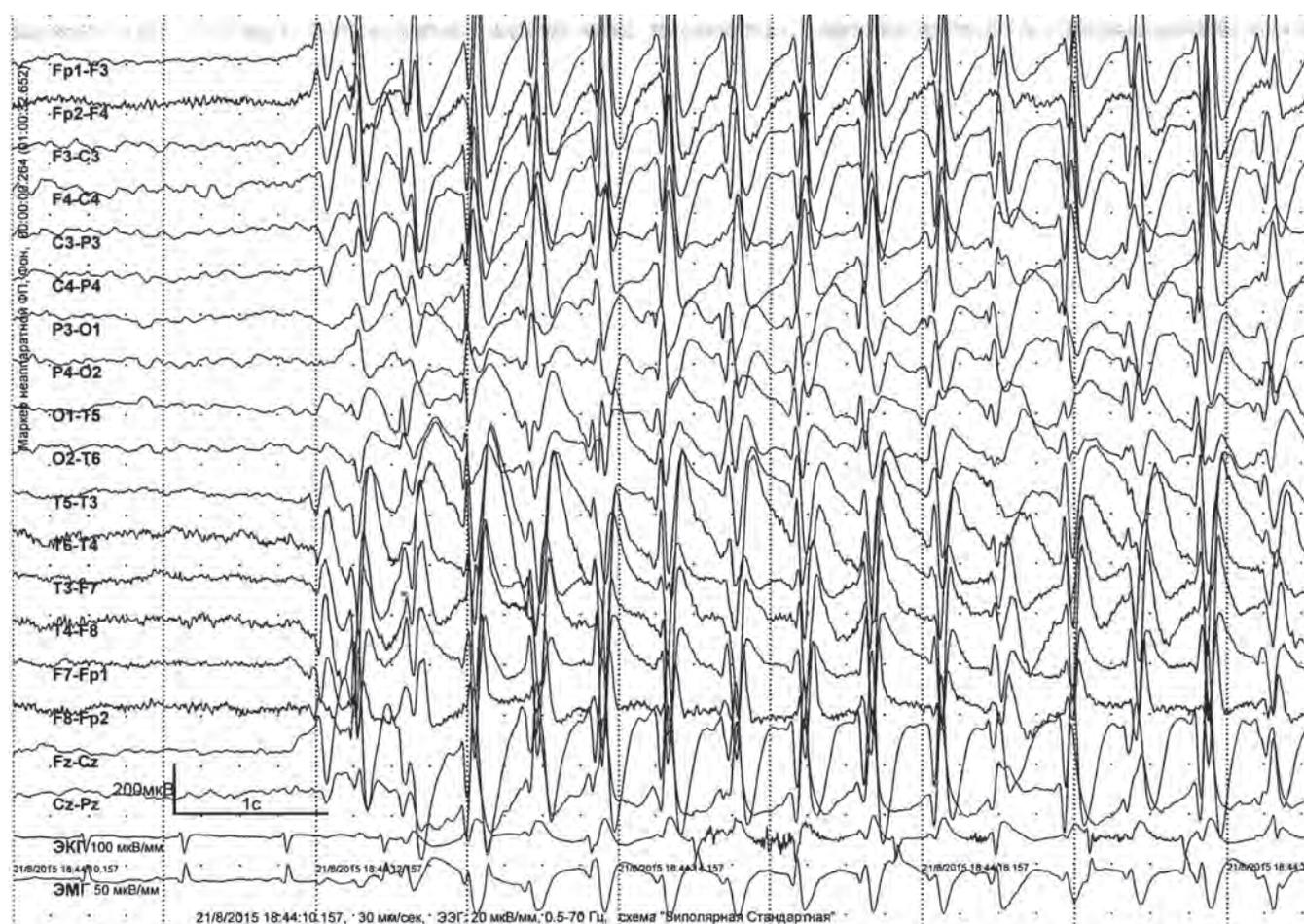


Рис. 3. Пациент А.Н., 10 лет. Диагноз: синдром Ландау–Клеффнера. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Приступ атипичного абсанса. Регистрируется разряд диффузных высокосинхронизированных высокоамплитудных комплексов острая–медленная волна с преобладанием в передних отведениях. Частота комплексов в разряде – около 2,5 Гц

Fig. 3. Male patient A.N., 10 y. o. Diagnosis: Landau–Kleffner syndrome. Electroencephalogram, wakeful state. Atypical absence seizure. The discharge of diffuse highly synchronized high amplitude sharp–slow wave complexes with predominance in the frontal leads. The complexes frequency in discharge is approximately 2.5 Hz

в сочетании с патологической бета-активностью [1, 7, 11]. Данное замедление может возникать как на стороне доминантной по речи гемисферы, так и субдоминантной, а также битемпорально. Возможно появление короткого замедления в одном из височных (или теменно-височных) отведений, предшествующего или следующего за разрядом диффузной активности острая–медленная волна.

**Магнитоэнцефалография (МЭГ) и слуховые вызванные потенциалы.** МЭГ при СЛК идентифицирует спайки, генерируемые в интрасильвиарной корковой зоне [23]. МЭГ регистрирует наличие билатеральных эпилептиформных разрядов в области слуховых и речевых центров перисильвиарной коры более чем в 80 % случаев, а у 20 % пациентов отмечается унилатеральный перисильвиарный пейсмейкер, инициирующий вторичную билатеральную синхронизацию [33]. Интересно, что в ряде случаев магнитное поле указывало на вовлечение нейронов, ответственных за звуковое восприятие, ближе к средним и задним отделам сильвиарной области, что находится вне зоны первичных слуховых центров, но захватывает ассоциативную слуховую кору [33].

При исследовании слуховых вызванных потенциалов у 6 детей с СЛК было показано, что спайки в височных отделах вызывают снижение амплитуды и увеличение латенции N1-компонента ответа [40]. Авторы делают вывод, что при СЛК возникает нарушение на уровне центральных слуховых путей, приводящее к инактивации слуховых центров коры.

Дифференциальная диагностика эпилептиформных ЭЭГ-паттернов при СЛК и ряде других

форм эпилепсии может быть чрезвычайно сложной (см. табл. 1). Отличить СЛК и синдром псевдо-Леннокса на основании электрических критериев практически невозможно. Некоторые авторы отмечают преобладание эпилептиформной активности при СЛК в теменно-височных отведениях, а при синдроме псевдо-Леннокса – в лобно-центральных [5, 8], что, однако, достаточно условно. Разграничение двух данных синдромов исключительно клиническое. Важным отличием эпилептиформной активности при СЛК от ESES является ее возникновение при эпилептической афазии, как в фазу медленного, так и быстрого сна [8, 20]. Кроме этого, феномен постоянной продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна всегда присутствует при СЛК, но не так постоянно, как при ESES [45]. Выраженность региональной эпилептиформной активности доброкачественных эпилептиформных паттернов детства и регионального начала диффузных разрядов выше при СЛК, а индекс диффузной пик-волновой активности высокой степени синхронизации – при ESES [6].

В ряде случаев необходимо дифференцировать ЭЭГ-проявления при СЛК и идиопатических фокальных эпилепсиях детского возраста. При роландической эпилепсии эпилептиформные паттерны локализуются в центрально-височных отведениях и возникают билатерально-асинхронно, независимо. Появление вторичной билатеральной синхронизации свидетельствует, как правило, о трансформации роландической эпилепсии в атипичные формы.

Для синдрома Леннокса–Гасто (СЛГ) характерна диффузная эпилептиформная активность в виде

Таблица 3. Долгосрочный катамнез 4 детей с синдромом Ландау–Клеффнера [19]

Table 3. Long-term catamnesis of 4 children having Landau–Kleffner syndrome [19]

№ пациента Patient No.	Возраст появления ДЭПД на ЭЭГ, лет Age of BEDC detection on EEG, years	Возраст ухудшения, лет Age of deterioration, years	Возраст последнего приступа, лет Age of the last seizure, years	Возраст нормализации ЭЭГ, лет Age of EEG normalization, years	Возраст прекращения лечения антиэпилептическими препаратами, лет Age of discontinuation of antiepileptic drugs administration, years	Возраст в настоящее время, лет Current age, years
1	3	8	9	11	11	19,5
2	5	8	10,5	14	14	26
3	3	7	3	11,5	12	29
4	4	8	9	10,5	11,5	12

**Примечание.** ДЭПД – доброкачественные эпилептиформные паттерны детства; ЭЭГ – электроэнцефалограмма.  
Note. BEDC – benign epileptiform discharges of childhood; EEG – electroencephalogram.

медленных комплексов острая—медленная волна (2,5 Гц и ниже) и коротких пробегах быстрой активности (recruiting epileptic rhythm) при выраженном замедлении основной активности фона [5, 10]. Однако нередко сходство изменений на ЭЭГ в виде бисинхронных медленных комплексов острая—медленная волна при СЛК и СЛГ требует тщательной дифференциальной диагностики. Важное отличие — появление региональных эпилептиформных паттернов с височным преобладанием при СЛК и генерализованная активность при СЛГ. Однако это не служит безусловным критерием разграничения 2 синдромов, так как при СЛГ также возможна латерализация нарушений, а в редких случаях и наличие региональных изменений на ЭЭГ [37]. Следует помнить, что во всех случаях диагноз должен устанавливаться на основании сочетания клинических, электрических, а при необходимости и нейровизуализационных и генетических критериев. Появление разрядов быстроволновой активности, особенно во сне, свидетельствует против диагноза СЛК и характерно для СЛГ и симптоматических фокальных эпилепсий [45].

**Динамика ЭЭГ-паттернов.** Важная особенность — флуктуация эпилептиформных нарушений ЭЭГ при СЛК на протяжении заболевания. Под действием терапии, а иногда и без видимой причины констатируются периоды, когда отмечается улучшение ЭЭГ с тенденцией к нормализации корковой ритмики и редукции эпилептиформной активности, а также периоды нарастания данной активности с ее диффузным распространением и формированием паттерна ПЭМС [32, 37]. Однако четкой корреляции изменений на ЭЭГ со степенью речевых расстройств, а тем более с выраженностью эпилептических приступов не существует [11]. Вместе с тем в большинстве исследований

подчеркивается низкая вероятность достижения коррекции речевых нарушений при выраженной эпилептиформной активности на ЭЭГ [21, 45].

Изменения на ЭЭГ при СЛК имеют четкую зависимость от возраста: возникают в 3–9 лет и, как правило, постепенно исчезают к 13–15 годам (табл. 3) [4, 19, 22]. Продолжительность максимально выраженных диффузных ЭЭГ-аномалий (включая ПЭМС) составляет в среднем от 1 до 5 лет. Обычно максимальная выраженность диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных СЛК наблюдается в возрасте 7–8 лет [19]. После 9 лет индекс эпилептиформной активности постепенно снижается, уменьшается выраженность диффузной пик-волновой активности (сначала в бодрствовании, затем во сне): она становится менее синхронизированной и более фрагментарной [32].

В отношении полного исчезновения эпилептиформной активности у больных с СЛК данные противоречивы. Общепринято, что эпилептиформная активность в подавляющем большинстве случаев исчезает с наступлением пубертатного периода. Вместе с тем в исследовании С.А. Tassinari и соавт. (2012), основанном на большом количестве наблюдений, были нередки случаи, когда у больных с СЛК при длительном катамнезе эпилептиформная активность персистировала десятилетиями [45]. В этих случаях речь идет о региональных острых волнах и комплексах острая—медленная волна невысокого индекса, возникающих главным образом во сне и не оказывающих негативного воздействия на когнитивные функции пациентов. Разумеется, при длительном персистировании региональной эпилептиформной активности необходимо проводить высокоразрешающую МРТ для исключения симптоматического характера заболевания [34].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александрова Н.Ш. Детские афазии и синдром Ландау—Клеффнера в свете пластичности мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;104(6):54–8. [Aleksandrova N.Sh. Children aphasias and Landau—Kleffner syndrome in the light of brain flexibility. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(6):54–8. (In Russ.)].
2. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами. Вестник эпилептологии 2004;(2):7–11. [Zenkov L.R. Epileptic encephalopathies with psychiatric, communication and behaviour disorders. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2004;(2):7–11. (In Russ.)].
3. Карлов В.А., Гнездицкий В.В. Бифокальная атипичная роландическая эпилепсия с апраксией языка. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;104(12):4–9. [Karlov V.A., Gnezditskiy V.V. Bifocal atypical rolandic epilepsy with lingual apraxia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(12):4–9. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Холин А.А., Петрухин А.С. и др. Электро-клиническая характеристика синдрома Ландау—Клеффнера. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003;103(9):16–27. [Mukhin K.Yu., Kholin A.A., Petrukhin A.S. et al. Electroclinical characteristics of Landau—Kleffner syndrome. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2003;103(9):16–27. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю. Синдром Ландау—Клеффнера. В кн.: Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глуховой. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 337–45. [Mukhin K.Yu. Landau—Kleffner syndrome. In: Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnosis. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova. Moscow: Alvarares Publishing, 2004. Pp. 337–45. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Холин А.А. Синдром Ландау—Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия). В кн.: Эпилептические эн-

цефалопатии и схожие синдромы у детей. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, А.А. Холина. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 343–65. [Mulhin K.Yu., Kholin A.A. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia). In: *Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children*. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, A.A. Kholin. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 343–65. (In Russ.)].

7. Никанорова М.Ю. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия). *Вестник практической неврологии* 1998;(4):114–6. [Nikanorova M.Yu. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia). *Vestnik prakticheskoy neurologii = Bulletin of Practical Neurology* 1998;(4):114–6. (In Russ.)].

8. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. *Aicardi’s epilepsy in children*. 3<sup>rd</sup> edn. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 176–87.

9. Atkins M., Nikanorova M. A prospective study of levetiracetam efficacy in epileptic syndromes with continuous spikes-waves during slow sleep. *Seizure* 2011;20(8):635–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.06.007. PMID: 21752673.

10. Beaumanoir A. The Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Ed. by J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 1992. Pp. 231–44.

11. Blagosklonova N.K., Velichko M.A. Neurophysiological mechanisms of the Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 2):164–5.

12. Buzatu M., Bulteau C., Altuzarra C. et al. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):68–72. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02224.x. PMID: 19682056.

13. Covanis A. Landau–Kleffner syndrome. In: *Atlas of Epilepsies*. Vol. 2. Ed. by C.P. Panayiotopoulos. London: Springer, 2010. Pp. 905–11.

14. Cross J.H., Neville B.G. The surgical treatment of Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):63–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02223.x. PMID: 19682055.

15. Deonna T., Prelaz-Girod A.C., Mayor-Dubois C., Roulet-Perez E. Sign language in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia*;2009;50(Suppl 7):77–82. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02226.x. PMID: 19682058.

16. Doose H.P. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 202–10.

17. Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796–803. PMID: 11422340.

18. Fainberg N., Harper A., Tchapyjnikov D., Mikati M.A. Response to immunotherapy in a patient with Landau–Kleffner syndrome and *GRIN2A* mutation. *Epileptic Disord* 2016;18(1):97–100. DOI: 10.1684/epd.2016.0791. PMID: 26806548.

19. Fejerman N., Caraballo R., Dalla Bernardina B. Atypical evolutions of benign focal epilepsies in children. In: *Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence*. Ed. by N. Fejerman, R.H. Caraballo. Montrouge: JL Eurotext, 2007. Pp. 179–219.

20. Genton P., Guerrini R. What differentiates Landau–Kleffner syndrome from the syndrome of continuous spikes and waves during slow sleep? *Arch Neurol* 1993;50(8):1008–9. PMID: 7692838.

21. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: *Epilepsy and epileptic seizures*. Ed. by S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–85.

22. Imataka G., Arisaka O. Serial EEG study in a girl with Landau–Kleffner syndrome associated with continuous spikes and waves during slow sleep. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(15):2145–7. PMID: 25070819.

23. Kanazawa O., Tohyama J., Akasaka N. et al. Relationship between clinical characteristics and magnetoencephalographic findings in typical and atypical benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 1):72.

24. Kleffner F.R., Landau W.M. The Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02208.x. PMID: 19682040.

25. Lagae L. Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau–Kleffner syndrome: still waiting after all these years. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):59–62. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02222.x. PMID: 19682054.

26. Landau W.M., Kleffner F.R. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957;7(4):523–30. PMID: 13451887.

27. Lesca G., Rudolf G., Bruneau N. et al. *GRIN2A* mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45(9):1061–6. DOI: 10.1038/ng.2726. PMID: 23933820.

28. Libenson M. *Practical approach to electroencephalography*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. Pp. 256–7.

29. Massa R., de Saint-Martin A., Hirsch E. et al. Landau–Kleffner syndrome: sleep EEG characteristics at onset. *Clin Neurophysiol* 2000;111(Suppl 2):S87–93. PMID: 10996560.

30. Metz-Lutz M.N. The assessment of auditory function in CSWS: lessons from long-term outcome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):73–6. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02225.x. PMID: 19682057.

31. Mikati M.A., El-Bitar M.K., Najjar M.W. et al. A child with refractory complex partial seizures, right temporal ganglioglioma, contralateral continuous electrical status epilepticus, and a secondary Landau–Kleffner autistic syndrome. *Epilepsy Behav* 2009;14(2):411–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.06.006. PMID: 18602026.

32. Mukhin K.Yu., Kholin A.A. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia). In: *Epileptic encephalopathies and related syndromes in children*. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.A. Kholin, M.B. Mironov et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2014. 502 p.

33. Paetau R. Magnetoencephalography in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):51–4. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02220.x. PMID: 19682052.

34. Praline J., Hommet C., Barthez M.A. et al. Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau–Kleffner syndromes. *Epilepsia* 2003;44(11):1434–40. PMID: 14636352.

35. Reutlinger C., Helbig I., Gawelczyk B. et al. Deletions in 16p13 including *GRIN2A* in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. *Epilepsia* 2010;51(9):1870–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02555.x. PMID: 20384727.

36. Riccio C.A., Vidrine S.M., Cohen M.J. et al. Neurocognitive and behavioral profiles of children with Landau–Kleffner syndrome. *Appl Neuropsychol Child* 2016;1–10. DOI: 10.1080/21622965.2016.1197127. PMID: 27355396.

37. Riviello J.J., Hadjiloizou S. The Landau–Kleffner syndrome and epilepsy with continuous spike-waves during sleep. In: *Pediatric epilepsy*. 3<sup>rd</sup> ed. Ed. by J.M. Pellock, B.F.D. Bourgeois, W.E. Dodson. N.Y.: Demos, 2008. Pp. 351–8.

38. Roll P., Rudolf G., Pereira S. et al. *SRPX2* mutations in disorders of language cortex and cognition. *Hum Mol Genet* 2006;15(7):1195–207. DOI: 10.1093/hmg/ddl035. PMID: 16497722.

39. Rossi P.G., Parmeggiani A., Posar A. et al. Landau–Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev* 1999;21(2):90–8. PMID: 10206525.

40. Seri S., Cerquiglini A., Pisani F. Spike-induced interference in auditory sensory processing in Landau–Kleffner syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(5):506–10. PMID: 9780021.

41. Smith M.C., Hoepfner T.J. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau–Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):462–72. PMID: 14734935.

42. Soprano A.M., Garcia E.F., Caraballo R., Fejerman N. Acquired epileptic aphasia: neuropsychologic follow-up of 12 patients.

- Pediatr Neurol 1994;11(3):230–5.  
PMID: 7533496.
43. Szabó L., Nagy J., Kálmánchey R. Adrenocorticotrophic hormone therapy in acquired childhood epileptic aphasia. *Ideggyogy Sz* 2008;61(11–12):409–16.  
PMID: 19070317.
44. Takeoka M., Riviello J.J. Jr, Duffy F.H. et al. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsy Behav* 2005;6(2):167–73.  
*Neurology* 2004;63(7):1289–92.  
PMID: 15477555.
45. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5<sup>th</sup> edn. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–75.
46. Van Bogaert P., Paquier P.F. Landau–Kleffner syndrome: 50 years after. *Epilepsia* 2009;50(Suppl 7):1–2.  
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02207.x.  
PMID: 19682039.
47. Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau–Kleffner syndrome: what determines the outcome? In: *Outcome of childhood epilepsies*. Ed. by W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer et al. Montrouge: JL Eurotext, 2013. Pp. 141–8.
48. Veggiotti P., Pera M.C., Teutonico F. et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during slow sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disord* 2012;14(1):1–11.  
DOI: 10.1684/epd.2012.0482.  
PMID: 22426353.

## Сравнительная характеристика неврологического статуса детей, рожденных в I и II физиологических позициях

Е.А. Морозова<sup>1</sup>, А.В. Петрова<sup>1, 2</sup>, А.А. Хасанов<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11;

<sup>2</sup>Детская консультативная поликлиника ГАУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани; Россия, 420061, Казань, ул. Бари Галеева, 11;

<sup>3</sup>кафедра акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

Контакты: Елена Александровна Морозова ratner@bk.ru

**Цель исследования** — сравнительная характеристика неврологических нарушений у детей, рожденных в I и II акушерских позициях, динамическое наблюдение в неонатальном периоде.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находились 133 ребенка, родившихся на сроке гестации 38–41 нед естественным путем в период с 2014 по 2016 г. Все исследуемые были разделены на 2 группы: 1-ю составил 71 новорожденный, родившийся в I акушерской позиции; 2-ю — 62 младенца, которые родились во II позиции. Клиническое исследование включало анализ течения родов, неврологический осмотр новорожденного в первые часы жизни с последующей динамической оценкой к моменту выписки из родильного отделения.

**Результаты и обсуждение.** Проведен сравнительный анализ исследуемых групп по ряду показателей. Данные объективного неврологического осмотра показали достоверную разницу некоторых симптомов: в группе детей, рожденных во II позиции, чаще наблюдались кефалогематомы, кривошея. Сравнение частоты неврологических нарушений на разных этапах наблюдения (при рождении и при выписке из родильного отделения) выявило статистически значимое их снижение в обеих группах. Однако частота неврологических симптомов среди детей 1-й группы (родившихся в I позиции) к моменту выписки из родильного отделения статистически значимо снижалась (с 77,5 до 38,0 %;  $p < 0,001$ ), а среди детей 2-й группы (родившихся во II позиции) — существенно не изменялась (с 87,1 до 79,0 %;  $p = 0,125$ ). Незначительный регресс неврологической симптоматики во 2-й группе свидетельствует о большей тяжести интранатального повреждения нервной системы детей, рожденных во II позиции.

**Заключение.** Определение позиции плода в родах является немаловажной составляющей профилактики интранатальных поражений.

**Ключевые слова:** неврологические нарушения у новорожденных, интранатальное поражение плода, позиция плода в родах, акушерство, детская неврология

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-22-31

### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE NEUROLOGICAL STATUS OF INFANTS BORN IN THE I AND II PHYSIOLOGICAL POSITIONS

Е.А. Morozova<sup>1</sup>, А.В. Petrova<sup>1, 2</sup>, А.А. Khasanov<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Neurology, Kazan' State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan', 420012, Russia;

<sup>2</sup>Pediatric Consultation Polyclinic, Kazan' City Children's Hospital No 8; 11 Bari Galeeva St., Kazan', 420061, Russia;

<sup>3</sup>Obstetrics and Gynecology Department No 1, Kazan' State Medical University, Ministry of Health of Russia; 49 Butlerova St., Kazan', 420012, Russia

**Objective:** to provide the comparative characteristics of neurological impairments in infants born in the I and II obstetric positions and to follow them up in the neonatal period.

**Subjects and methods.** A total of 133 infants born by vaginal delivery at 38–41 weeks gestation in 2014 to 2016 were followed up. All the examinees were divided into 2 groups: 1) 71 neonates born in the I obstetric position; 2) 62 babies born in the II position. Their clinical examination encompassed an analysis of the course of delivery, neurological examination of the newborn in the first hours of life with a subsequent follow-up evaluation at the time of his/her discharge from the maternity unit.

**Results and discussion.** The examined groups were comparatively analyzed in terms of a number of indicators. The data of objective neurological examination showed a significant difference in some symptoms: cephalohematoma and torticollis were more common in the group of infants born in the II position. Comparison of the frequency of neurological impairments at different follow-up stages (at birth and at discharge from the maternity unit) revealed their statistically significant reduction in both groups. However, the frequency of neurological symptoms among Group 1 infants (born in the I position) at their discharge from the maternity unit was significantly reduced (from 77.5 to 38.0 %;  $p < 0.001$ ), and those in Group 2 infants (born in the II position) substantially unchanged (from 87.1 to 79.0 %;  $p = 0.125$ ). The slight regression of neurological symptoms in Group 2 suggests that intranatal nervous system damage is more severe in the infants born in the II position.

**Conclusion.** To define the position of a fetus during labor is an important component in the prevention of intranatal injuries.

**Key words:** neurological impairments in newborn infants, intranatal fetal injury, fetal position during labor, obstetrics, pediatric neurology

### Введение

Одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем является родовой травматизм плода. Несмотря на внедрение новых технологий в медицину, практика ведения родов остается прежней, и уровень неврологических нарушений у младенцев не имеет тенденции к снижению. Из-за отсутствия единодушия в понимании патогенеза родовой травмы сведения о ее частоте разноречивы – от 0,4 до 70,0 % по данным разных авторов [3, 7, 11].

К факторам риска натальной травмы относятся проблемы со стороны матери (слабость родовой деятельности, узкий таз, отягощенный предыдущий акушерский анамнез и др.), плода (масса тела, срок гестации, пороки развития, хроническая внутриутробная гипоксия, асинклитическое вставление головки, обвитие пуповиной и др.). Воздействовать на большинство из них не представляется возможным. В то же время натальные повреждения часто обусловлены ятрогенными факторами. Среди них основным является недостаточная информированность акушеров-гинекологов о повреждающем действии на мозг плода даже умеренной гипоксии в течение беременности. Изучение последствий длительной угрозы прерывания беременности, а возможно и ее медикаментозного сохранения, показало высокий процент гипоксии-ишемии мозга новорожденного, проявляющейся ранними и отдаленными неврологическими расстройствами [2, 4, 16–18]. Кроме этого, роды при длительном сохранении беременности наступают или раньше положенного гестационного срока, или позже, причем при переносности – на фоне родостимуляции [2, 16]. И тот, и другой факторы, безусловно, травматичны для плода, находившегося в состоянии гипоксии на протяжении всей беременности.

Интранатальным повреждениям нервной системы плода посвящено множество исследований [7–12]. Травматизация мозга новорожденного при применении акушерских пособий не вызывает сомнений: вакуум-экстракция, акушерские щипцы и т. д. Но это «мера отчаяния» при невозможности извлечения плода на фоне стойкой слабости родовой деятельности, асинклитическом вставлении головки, дистоции плечиков. Большое недоумение квалифицированных перинатологов и детских неврологов вызывает неадекватная акушерская активность при нормальном течении беременности и родов: инициация родовой акта при отсутствии объективных показаний и симптомов переносности, обезболивание в процессе родов, применение антифизиологического режима «сон–бодрствование», тракция за головку плода, механическое «выдавливание» плода и т. д. [3, 11]. Таким образом, понимание физиологии родов и их основного тезиса: «роды начинается плод», а также снижение

акушерской активности могут уменьшить показатели родовой травматизма, прежде всего ятрогенного.

Принято считать, что родовой травматизм характерен для патологически протекающих родов, но признаки натальной травмы нередко обнаруживаются и у младенцев, появившихся на свет в результате физиологических родов [11–13, 14, 19]. Этот факт требует дальнейшего изучения. Определение факторов риска натально обусловленных неврологических расстройств при физиологическом течении родов – приоритетная задача практического здравоохранения.

В мировой и отечественной литературе отсутствуют научные данные о взаимосвязи затылочного предлежания плода и поражения нервной системы новорожденного. Изучены механизмы родов в I и II позиции, отмечается разница вставления головки в плоскость малого таза (сагиттальный шов в правом косом размере, малый родничок слева – I позиция; сагиттальный шов в левом косом размере, малый родничок справа – II позиция) [1, 5, 19].

Несмотря на недостаточную изученность механизма родов при разных вариантах предлежания, авторы единодушны в признании очевидного факта – важности динамического осмотра новорожденного с первых часов жизни, топической диагностики ранних неврологических симптомов, а также в понимании того, что регрессия неврологической симптоматики у новорожденных не может свидетельствовать о полном благополучии [11]. Дети с транзиторными неврологическими нарушениями относятся к группе риска последующего развития поздних, отсроченных неврологических осложнений: инсульта, цефалгии, эпилепсия, ранний шейный остеохондроз, ночной энурез и др. [9, 11, 12].

Практика показывает, что при осмотре новорожденного значение многих симптомов недооценивается неонатологами. Так, захождение костей черепа новорожденного может служить признаком родовой черепно-мозговой травмы [3, 5]. Дисциркуляторно-геморрагический синдром – симптомокомплекс, предложенный П.С. Бабкиным (2004), является достоверным показателем нарушения церебрального кровообращения вследствие натальной травмы. Он характеризуется следующими признаками: цианоз, одутловатость лица, мелкоточечные гемorragии в области конъюнктивы и кожи лица, двигательное угнетение [3]. По данным Е.А. Морозовой (2012), дисциркуляторно-геморрагический синдром встречается у 42,9 % младенцев с неонатальными судорогами [9].

Кефалогематома у новорожденного остается в большинстве случаев недооцененной неонатологами и педиатрами, в то время как она является достоверным следствием родовой травмы черепа и головного мозга; внутричерепные кровоизлияния по данным нейросонографии и магнитно-резонансной

томографии у новорожденных с кефалогематомой подтверждают этот факт. По данным ряда авторов, частота кефалогематом составляет 0,5–4,9 % [5, 13]. Считается, что у 20–50 % новорожденных кефалогематома сочетается с трещинами черепа, а переломы костей черепа наблюдаются в 1,7 % случаев при тазовом предлежании и в 7,0 % – при применении акушерских щипцов и вакуум-экстракции [6, 20]. Помимо трещин к симптомам родовых повреждений относятся вдавления костей черепа. О.Л. Цимбал (1968) выделяет ложкообразные, желобовидные, воронкообразные вдавления, которые чаще всего располагаются на теменной кости [15]. У детей, родившихся в I позиции, кефалогематома и трещины черепа чаще располагаются в области правой теменной кости, у рожденных во II позиции – в левой теменной кости. Это еще один факт в пользу того, что основные патологические изменения со стороны мягких тканей и костей черепа подчиняются общим патогенетическим механизмам, связанным с биомеханизмом родов.

При осмотре новорожденного в родильном доме признаки натальной травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга могут складываться из нескольких симптомокомплексов:

- цервикальные симптомы: «короткой шеи», поперечные складки на шее, «кукольной головки» – возникают при перерастяжении шеи в процессе тяжелых родов с последующим рефлекторным сокращением по типу «феномена гармошки»;
- миотонический синдром – ишемия ретикулярной формации при спазме вертебральной артерии, характеризуется выраженной диффузной мышечной гипотонией. Симптомы: «поза лягушки», симптом «большого пальца», гипермобильность суставов;
- парез брюшных мышц (может быть одно- или двусторонним). При одностороннем поражении паретичная половина брюшной стенки слегка выпячивается и пупок при крике смещается. При двусторонней локализации процесса применяют пробу с надавливанием на живот во время плача – крик становится значительно громче;
- тазовые расстройства по типу истинного недержания мочи и кала в результате поражения дистальных отделов спинного мозга, конуса и ишемии в бассейне артерий Депрож-Готтерона;
- срыгивания – могут быть обусловлены ишемией ствола мозга при травматизации шейного отдела позвоночника;
- нейрогенная косолапость – возникает при поражении поясничного утолщения и супрасегментарных структур, в результате чего клинически определяется сочетание вялого пареза и пирамидной симптоматики. При миотоническом синдроме диффузная мышечная гипотония и пирамидная недостаточность в ногах за счет вовлечения пирамидных путей на стволовом

уровне также приводят к феномену вторичной нейрогенной косолапости, которая становится очевидной уже в первые часы жизни новорожденного.

Требуют правильной и своевременной оценки клинические симптомы, характерные для «акушерских» параличей: симптом «кукольной ручки» Новика (ручка кажется приставленной к туловищу и отделяется от него глубокой складкой – пронаторная установка проксимальных отделов плеча), симптом Финка («шелканье» в плечевом суставе за счет выраженной гипотонии мышц руки), симптом «островка» (обилие поперечных складок в подмышечной ямке), кривошея, «цервикальные» симптомы.

При осмотре новорожденных могут быть выявлены классические признаки нарушения иннервации некоторых черепно-мозговых нервов (ЧМН). Затруднение сосания – один из наиболее дезабилитирующих и частых симптомов, который трактуется врачами очень по-разному. Наиболее известное объяснение данного симптома – это проблемы с соском матери. Зарубежная общепринятая позиция в отношении вялососущего ребенка состоит в улучшении взаимодействия в диаде «мать–ребенок». Не исключая важности особенностей строения соска и нарушения интерактивных связей между матерью и новорожденным, особое значение приобретает оценка даже минимальной патологии черепно-мозговой иннервации как главной причины нарушения сосания: слабость жевательных мышц (V ЧМН), круговой мышцы рта (VII ЧМН), языка (XII ЧМН). Отвисание нижней челюсти с одной стороны, асимметрия стояния альвеолярных отростков возникают при поражении двигательной порции тройничного нерва (V ЧМН) (рис. 1).



**Рис. 1.** Асимметрия стояния альвеолярных отростков у ребенка с поражением двигательной порции тройничного нерва  
**Fig. 1.** Asymmetry of alveolar bones' standing at a child with the damage of the motor division of the trigeminal nerve



**Рис. 2.** Поражение лицевого нерва по периферическому типу у ребенка с родовой травмой

**Fig. 2.** Peripheral type damage of the VII cranial nerve (facial nerve) in the child with birth injury

Слабость мышц верхней и нижней половины лица наблюдается при повреждении лицевого нерва (VII ЧМН) по периферическому типу (рис. 2); слабость только нижней части лицевой мускулатуры — при центральном типе поражения VII нерва, нередко сопровождается гемипарез на стороне поражения [11].

Таким образом, очевидна необходимость дальнейших исследований в неврологии новорожденных с основной целью снижения инвалидности и профилактики ранних и поздних неврологических расстройств.

**Цель исследования** — сравнительная характеристика неврологических нарушений у детей, рожденных в I и II позициях, их динамики в неонатальном периоде.

#### Материалы и методы

Изучены данные о состоянии здоровья 133 детей, родившихся на сроке гестации 38–41 нед в период с 2014 по 2016 г. в родильных домах № 1, № 3, родильном отделении Республиканской клинической больницы № 2 г. Казани. Все исследуемые были разделены на 2 группы: 1-ю составил 71 новорожденный, родившийся в I позиции; 2-ю — 62 младенца, которые родились во II акушерской позиции.

Клиническое исследование включало: анализ течения родов, неврологический осмотр новорожденного в первые часы жизни с последующей динамической оценкой к моменту выписки из родильного отделения. По показаниям проводили нейросонографию.

Для статистического анализа данных в рамках настоящего исследования применяли следующие методы. Каждую из сравниваемых совокупностей оценивали на предмет соответствия закону нормального распределения с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. В случае подтверждения нормального

распределения совокупностей полученные данные объединяли в вариационные ряды, анализ которых выполняли с помощью методов параметрической статистики. При сравнении двух количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента.

Для сравнения показателей, представленных в номинальной шкале, между исследуемыми группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий показателей, представленных в номинальной шкале, применяли точный критерий Фишера. Сравнение частоты неврологических нарушений в динамике выполняли с помощью критерия  $\chi^2$  Мак-Немара.

Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

#### Результаты

При сравнении оценки состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения в зависимости от позиции были получены следующие данные. Средняя оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте при I позиции плода составила  $7,34 \pm 0,09$  балла, при II —  $7,26 \pm 0,18$  балла. На 5-й минуте средняя оценка при I позиции увеличилась до  $8,11 \pm 0,08$  балла, при II — до  $8,16 \pm 0,12$  балла. Таким образом, не установлено статистически значимых различий показателей в зависимости от позиции ( $p = 0,685$  и  $p = 0,723$  при сравнении оценок на 1-й и 5-й минутах соответственно).

Частота симптомов гипоксии при рождении и использования методов респираторной поддержки в родильном доме в исследуемых группах оказалась сопоставимой ( $p > 0,05$  во всех случаях). Всего в основной группе симптомы гипоксии отмечены у 9 (14,5 %) детей, в группе сравнения — у 10 (14,1 %). Различия исследуемых групп по данному признаку также были статистически незначимы ( $p = 1,0$ ).

Наиболее важную часть исследования представлял объективный неврологический осмотр при рождении в зависимости от позиции плода. Полученные данные отражены в табл. 1. Согласно результатам проведенного статистического анализа неврологические нарушения отмечались у 77,5 % пациентов 1-й группы и у 87,1 % — 2-й группы. Таким образом, общие различия частот были статистически незначимыми ( $p = 0,15$ ). Тем не менее выявлены достоверные различия по некоторым неврологическим симптомам. Так, во 2-й группе существенно чаще наблюдались застойный цианоз лица ( $p = 0,033$ ), кефалогематома ( $p = 0,049$ ) и кривошея ( $p = 0,025$ ). Графическое сравнение частоты указанных симптомов представлено на рис. 3.

**Таблица 1.** Данные неврологического осмотра новорожденных в 1-е сутки жизни в зависимости от позиции плода в родах  
**Table 1.** Data of the neurologic examination of newborns at the 1<sup>st</sup> day of life depending on the fetus position at birth

Симптом Symptom	Позиция плода Fetus position				P
	I (n = 71)		II (n = 62)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Захождение костей черепа по сагиттальному шву Overriding of cranial bones by sagittal suture	4	5,6	8	12,9	0,248
Асимметрия альвеолярных отростков Asymmetry of alveolar bones	0	0	1	1,6	0,466(Ф)
Акроцианоз лица Facial acrocyanosis	5	7,0	6	9,7	0,814
Застойный цианоз лица Stagnant facial cyanosis	2	2,8	9	14,5	0,033*
Кефалогематома, в том числе: Cephalohematoma, including:	1	1,4	6	9,7	0,049(Ф)*
справа at the right	0	0	3	4,8	0,099(Ф)
слева at the left	1	1,4	3	4,8	0,338(Ф)
Кривошея Torticollis	1	1,4	7	11,3	0,025(Ф)*
Положительный симптом Графе Positive Grafe symptom	1	1,4	0	0	1,0(Ф)
Синдром срыгивания Rumination syndrome	1	1,4	1	1,6	1,0(Ф)
Тремор Tremor	1	1,4	3	4,8	0,338
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	13	18,3	15	24,2	0,406
Симптом короткой шеи Short neck symptom	4	5,6	4	6,5	1,0(Ф)
Нарушения тонуса мышц Muscular dystonia	50	70,4	49	79,0	0,256
Гипертонус по пирамидному типу Spastic (pyramidal) hypertonus	6	8,5	5	8,1	1,0
Дистония Dystonia	1	1,4	2	3,2	0,598(Ф)
Поза «лягушки» Frog position	1	1,4	0	0	1,0(Ф)
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscular hypotonia	43	60,6	42	67,7	0,39
Нейрогенная косолапость Neurogenic club-foot (pes vagus)	1	1,4	0	0	1,0(Ф)
Синдром «пяточных стоп» Heel feet syndrome	0	0	1	1,6	0,466(Ф)
Гипертонус нижних конечностей, гипотонус верхних конечностей Hypertonus of lower extremities, hypotonia of upper extremities	0	0	1	1,6	0,466(Ф)

Окончание таблицы 1  
End of table 1

Симптом Symptom	Позиция плода Fetus position				P
	I (n = 71)		II (n = 62)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Нарушение проприоцептивных рефлексов, в том числе: Proprioceptive reflexes alteration, including:	18	25,4	9	14,5	0,121
снижение decrease	15	21,1	7	11,3	0,128
повышение increase	3	4,2	2	3,2	1,0 <sup>(Ф)</sup>
Снижение безусловных рефлексов Decrease of unconditional reflexes	10	14,1	7	11,3	0,825
Всего Total	55	77,5	54	87,1	0,15

\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ); <sup>(Ф)</sup> различия оценивали с помощью точного критерия Фишера.  
\*Differences of indices are statistically valuable ( $p < 0,05$ ); <sup>(Ф)</sup> differences were evaluated by exact Fisher criteria.

Особенную актуальность представляла динамика неврологической симптоматики в течение неонатального периода. В этих целях было выполнено сравнение частоты неврологических нарушений при рождении и при выписке новорожденного из родильного дома (отделения) с оценкой статистической значимости различий при помощи критерия  $\chi^2$  Мак-Немара. На первом этапе анализ проводили для всей совокупности, независимо от позиции плода при рождении. Полученные данные представлены в табл. 2.

Исходя из полученного распределения, можно сделать вывод о существенном уменьшении к моменту выписки из роддома частоты таких показате-

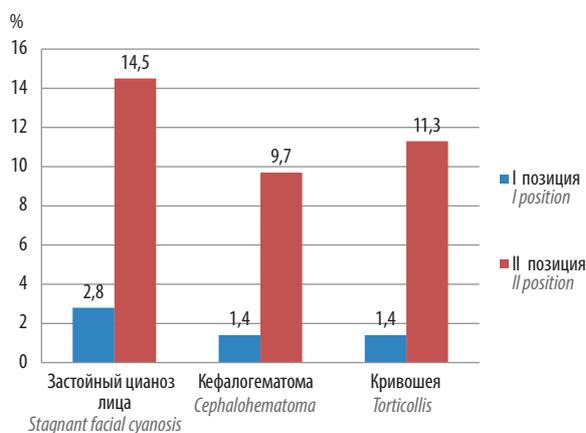


Рис. 3. Сравнение частоты признаков поражения нервной системы в зависимости от позиции плода при рождении  
Fig. 3. Comparison of the frequency of features of the nervous system damage depending on the fetus position at birth

лей, как геморрагический синдром (с 21,1 до 16,5 %;  $p = 0,031$ ), нарушение мышечного тонуса (с 74,4 до 38,3 %;  $p < 0,001$ ), в том числе диффузная мышечная гипотония (с 63,9 до 33,1 %;  $p < 0,001$ ), нарушение проприоцептивных рефлексов (с 20,3 до 6,8 %;  $p < 0,001$ ), в том числе их снижение (с 16,5 до 6,8 %;  $p = 0,004$ ), а также снижение безусловных рефлексов (с 12,8 до 6,0 %;  $p = 0,004$ ) в обеих группах. В целом в исследуемой совокупности было зарегистрировано статистически значимое уменьшение частоты



Рис. 4. Сравнение частоты неврологических нарушений на разных этапах наблюдения (при рождении и при выписке)  
Fig. 4. Comparison of the frequency of neurologic damages at different stages of monitoring (at birth and at discharge)

**Таблица 2.** Сравнение результатов неврологического осмотра новорожденных в динамике: при рождении и при выписке из родильного дома (отделения)

**Table 2.** Comparison of the dynamics of the neurological examination results: at birth and at discharge from the maternity house (department)

Симптом Symptom	Этап наблюдения Stage of monitoring				p	
	При рождении At birth		При выписке At discharge			
	абс. abs.	%	абс. abs.	%		
Захождение костей черепа по сагиттальному шву Overriding of cranial bones by sagittal suture	12	9,0	12	9,0	1,0	
Асимметрия альвеолярных отростков Asymmetry of alveolar bones	1	0,8	1	0,8	1,0	
Кефалогематома Cephalohematoma	7	5,3	7	5,3	1,0	
Кривошея Torticollis	8	6,0	5	3,8	0,453	
Тремор Tremor	4	3,0	2	1,5	0,687	
Синдром срыгивания Rumination syndrome	2	1,5	2	1,5	1,0	
Геморрагический синдром Hemorrhagic syndrome	28	21,1	22	16,5	0,031*	
Синдром короткой шеи Short neck syndrome	8	6,0	6	4,5	0,5	
Нарушения тонуса мышц Muscular dystonia	99	74,4	51	38,3	<0,001*	
Гипертонус по пирамидному типу Spastic (pyramidal) hypertonus	11	8,3	9	6,8	0,791	
Дистония Dystonia	3	2,3	2	1,5	1,0	
Поза «лягушки» Frog position	1	0,8	1	0,8	1,0	
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscular hypotonia	85	63,9	44	33,1	< 0,001*	
Нейрогенная косолапость Neurogenic club-foot (pes vagus)	1	0,8	1	0,8	1,0	
Синдром «пяточных стоп» Heel feet syndrome	1	0,8	1	0,8	1,0	
Гипертонус нижних конечностей, гипотонус верхних конечностей Hypertonus of lower extremities, hypotonia of upper extremities	1	0,8	1	0,8	1,0	
Нарушение проприоцептивных рефлексов, в том числе: Proprioceptive reflexes alteration, including:		27	20,3	9	6,8	< 0,001*
	снижение decrease	22	16,5	9	6,8	0,004*
	повышение increase	5	3,8	0	0	0,063
Снижение безусловных рефлексов Decrease of unconditional reflexes	17	12,8	8	6,0	0,004*	

Окончание таблицы 2

End of table 2

Симптом Symptom	Этап наблюдения Stage of monitoring				p
	При рождении At birth		При выписке At discharge		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Всего Total	109	82,0	78	58,6	< 0,001*

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

\*Differences of indices are statistically significant ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Сравнение динамики наиболее распространенных неврологических нарушений в исследуемых группах

Table 3. Comparison of the dynamics of most spread neurological diseases in studied groups

Вариант неврологических симптомов Kind of neurologic symptoms	I позиция I position			II позиция II position		
	При рождении At birth	При выписке At discharge	p	При рождении At birth	При выписке At discharge	p
	абс. (%) abs. (%)	абс. (%) abs. (%)		абс. (%) abs. (%)	абс. (%) abs. (%)	
Нарушения мышечного тонуса Muscular dystonia	50 (70,4)	18 (25,4)	< 0,001*	49 (79,0)	33 (53,2)	< 0,001*
Диффузная мышечная гипотония Diffuse muscular hypotonia	43 (60,6)	18 (25,4)	< 0,001*	42 (67,7)	26 (41,9)	< 0,001*
Снижение проприоцептивных рефлексов Proprioceptive parareflexia	15 (21,1)	3 (4,2)	< 0,001*	7 (11,3)	6 (9,7)	1,0
Снижение безусловных рефлексов Decrease of unconditional reflexes	10 (14,1)	2 (2,8)	0,008*	7 (11,3)	6 (9,7)	1,0
Всего Total	55 (77,5)	27 (38,0)	< 0,001*	54 (87,1)	49 (79,0)	0,125

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

\*Differences of indices are statistically significant ( $p < 0,05$ ).

неврологических нарушений с 82,0 до 58,6 % ( $p < 0,001$ ). Полученные данные графически представлены на рис. 4.

Представляет интерес сопоставление динамики неврологических нарушений у новорожденных в зависимости от позиции при рождении. В этих целях был проведен сравнительный анализ изменений частоты наиболее распространенных неврологических расстройств в исследуемых группах. Полученные данные представлены в табл. 3.

В результате проведенного анализа было отмечено, что динамика частоты снижения проприоцептивных и безусловных рефлексов в исследуемых группах

имела различия. Если в 1-й группе зарегистрировано статистически значимое снижение частоты обоих показателей ( $p < 0,001$  и  $p = 0,008$  соответственно), то во 2-й группе к моменту выписки она оставалась практически на том же уровне ( $p = 1,0$  в обоих случаях). В целом частота неврологических симптомов среди детей, родившихся в I позиции, к моменту выписки из родильного дома (отделения) статистически значимо снижалась (с 77,5 до 38,0 %;  $p < 0,001$ ), а в группе родившихся во II позиции – существенно не изменялась (с 87,1 до 79,0 %;  $p = 0,125$ ). Динамика частоты неврологических нарушений в группах представлена на рис. 5.

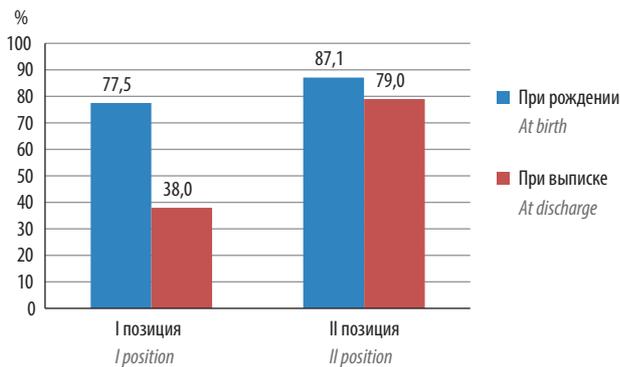


Рис. 5. Сравнение динамики частоты неврологических нарушений в зависимости от позиции плода при рождении  
 Fig. 5. Comparison of the dynamics of frequency of neurologic deteriorations depending on the fetus position at birth

Одним из наиболее простых и объективных методов исследования мозга на ранних этапах жизни считается нейросонография. Было проведено сравнение невровизуализационных симптомов у новорожденных в зависимости от позиции плода при рождении (табл. 4). В соответствии с полученными данными исследуемые группы не имели

статистически значимых различий по частоте нарушений, выявленных с помощью нейросонографии, за исключением интраперивентрикулярного кровоизлияния, существенно чаще отмечавшегося в 1-й группе ( $p = 0,02$ ).

**Заключение**

В группе детей, родившихся во II позиции, наблюдалось статистически значимое преобладание таких симптомов, как кефалогематома и кривошея, что является клиническим признаком травматизации плода в родах. При изучении динамики неврологических нарушений, выявленных при рождении и при выписке из родильного дома, отмечался существенный их регресс в обеих группах. У младенцев, рожденных в I позиции, неврологические расстройства значительно регрессировали за период наблюдения, в то время как во 2-й группе оставались почти неизменными, что свидетельствует о большей тяжести интранатального повреждения нервной системы детей, рожденных во II позиции. Полученный факт имеет прежде всего практическое значение и может быть одним из аспектов ранней профилактики неврологических нарушений, как ранних, так и отсроченных.

Таблица 4. Частота выявления патологических состояний в зависимости от позиции плода при рождении  
 Table 4. Frequency of revealing of pathological statuses depending on the fetus position at birth

Патология Pathology	Позиция плода Fetus position				P
	I (n = 71)		II (n = 62)		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
Дилатация желудочковой системы Ventricular system dilatation	3	4,2	0	0,0	0,248 <sup>(Ф)</sup>
Гипертензионный синдром Hypertension syndrome	0	0,0	2	3,2	0,215 <sup>(Ф)</sup>
Интраперивентрикулярное кровоизлияние Intrapеривentricular hemorrhage	9	12,7	1	1,6	0,02 <sup>(Ф)*</sup>
Гипоксическо-ишемическое поражение Hypoxic ischemic disorder	10	14,1	9	14,5	1,0
Киста перивентрикулярной области Periventricular cyst	1	1,4	1	1,6	1,0 <sup>(Ф)</sup>
Снижение кровотока в передней мозговой артерии Bloodflow decrease in the anterior cerebral artery	2	2,8	0	0,0	0,499 <sup>(Ф)</sup>
Спазм мозговых сосудов Spasm of brain vessels	1	1,4	1	1,6	1,0 <sup>(Ф)</sup>
Всего по данным нейросонографии Total according to neurosonography data	15	21,1	11	17,7	0,623

\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ); <sup>(Ф)</sup> различия оценивали с помощью точного критерия Фишера.  
 \*Differences of indices are statistically significant ( $p < 0,05$ ); <sup>(Ф)</sup> differences were evaluated by means of the exact Fisher's criteria.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с. [Obstetrics: national guidelines. Ed. by E.K. Aylamazyan, V.I. Kulakov, V.E. Radzinskiy, G.M. Savel'eva. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 1200 p. (In Russ.)].
2. Амелихина И.В. Длительная угроза прерывания беременности. Ближайшие и отдаленные результаты развития детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 32 с. [Amel'khina I.V. Long-standing threatened miscarriage. Nearest and remote results of childrens' development. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Moscow, 2007. 32 p. (In Russ.)].
3. Бабкин П.С. Роды и новорожденный: Эволюционные, неврогенные и ятрогенные проблемы. Воронеж: Издательство ВГУ, 2004. 248 с. [Babkin P.S. Birth and newborn: Evolution, neurogenic and iatrogenic problems. Voronezh: Izdatel'stvo VGU, 2004. 248 p. (In Russ.)].
4. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Всеволожская Н.М. Руководство по неврологии раннего детского возраста. Киев: Здоров'я, 1980. 523 с. [Badalyan L.O., Zhurba L.T., Vsevolzhskaya N.M. Manual on early childhood neurology. Kiev: Zdorov'ya, 1980. 523 p. (In Russ.)].
5. Власюк В.В. Родовая травма и перинатальные нарушения мозгового кровообращения. СПб.: Нестор-История, 2009. 252 с. [Vlasyuk V.V. Birth injury and perinatal cerebrovascular diseases. Saint Petersburg: Nestor-Istoriya, 2009. 252 p. (In Russ.)].
6. Гарибян А.А., Нерсесян З.П., Бахшинян Т.Р. К вопросу о зависимости уровня родового травматизма новорожденных от пути родоразрешения, гестационного возраста и преморбидного фона новорожденного. Фундаментальные исследования 2005;(5):10–3. [Garibyanyan A.A., Nersesyan Z.P., Bakhshinyan T.R. To the issue on the dependence of the level of the birth injury of newborns from the way of delivery, gestation age and pre-morbid newborn background. Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Studies 2005;(5):10–3. (In Russ.)].
7. Кравченко Е.Н. Факторы риска родовой травмы. Акушерство и гинекология 2007;(3):10–3. [Kravchenko E.N. Birth injury risk factors. Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology 2007;(3):10–3. (In Russ.)].
8. Марулина В.И. Синдром диффузной мышечной гипотонии у детей с натальными повреждениями шейного отдела спинного мозга и его клиническое значение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 1980. 16 с. [Marulina V.I. Diffuse muscular hypotonia syndrome at children with natal cervical cord injuries and its clinical importance. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Kazan', 1980. 16 p. (In Russ.)].
9. Морозова Е.А. Клиническая эволюция перинатальной патологии мозга. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань, 2012. 48 с. [Morozova E.A. Clinical evolution of the perinatal brain pathology. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Kazan', 2012. 48 p. (In Russ.)].
10. Прусаков В.Ф., Морозова Е.А., Марулина В.И. Перинатальная патология мозга и ее последствия. Практическая медицина 2010;41:46–8. [Prusakov V.F., Morozova E.A., Marulina V.I. Perinatal brain pathology and its consequences. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2010;41:46–8. (In Russ.)].
11. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения. 4-е изд. М., 2012. 368 с. [Ratner A.Yu. Neurology of newborns: Acute period and late complications. 4th edn. Moscow, 2012. 368 p. (In Russ.)].
12. Ратнер А.Ю., Солдатова Л.П. Акушерские параличи у детей. Казань, 1975. 146 с. [Ratner A.Yu., Soldatova L.P. Obstetric paralysis at children. Kazan', 1975. 146 p. (In Russ.)].
13. Тихонова Т.К., Шанина Т.Б. Причины и механизмы возникновения кефалогематом у новорожденных. Педиатр 2011;2(4):57–60. [Tikhonova T.K., Shanina T.B. Reasons and mechanisms of cephalohematomas at newborns. Pediatr = Pediatrician 2011;2(4):57–60. (In Russ.)].
14. Хасанов А.А. Акушерская проблема родового травматизма новорожденных. Казань, 1992. 125 с. [Khasanov A.A. Obstetric problem of the birth injury rate of newborns. Kazan', 1992. 125 p. (In Russ.)].
15. Цимбал О.Л. Рентгенологическое исследование новорожденных. 2-е изд., испр. и доп. Л.: Медицина, 1968. 351 с. [Tsimbal O.L. X-ray studies of newborns. 2nd revised and enlarged edn. Leningrad: Meditsina, 1968. 351 p. (In Russ.)].
16. Шаймарданова Г.А., Морозова Е.А. Влияние длительной угрозы прерывания беременности на формирование неврологических нарушений у детей. Практическая медицина 2015;1(86):72–5. [Shaymardanova G.A., Morozova E.A. Influence of the long term miscarriage threat on the formation of childrens' neurological diseases. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2015;1(86):72–5. (In Russ.)].
17. Agrawal S., Khoiwal S., Jayant K., Agarwal R. Predicting adverse maternal and perinatal outcome after threatened miscarriage. Open J Obstet Gynecol 2014;4:1–7. DOI: 10.4236/ojog.2014.41001.
18. Akmal S., Tsoi E., Kametas N. et al. Intrapartum sonography to determine fetal head position. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;12(3):172–7. PMID: 12530614.
19. Ahmad A. The association between fetal position at the onset of labour and birth outcomes. Birmingham, 2012. 174 p.
20. Paul S., Edate S., Taylor T.M. Cephalohematoma – a benign condition with serious complications: case report and literature review. Infant 2009;5(5):146–8.

## Современные технологии в диагностике поражения органа зрения у больных с нейрофиброматозом I типа (обзор литературы)

А.С. Ольшанская, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Е.В. Козина, Е.Ю. Чешейко, А.В. Дюжакова  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздрава России; Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Анна Сергеевна Ольшанская [annaolsh@mail.ru](mailto:annaolsh@mail.ru)

В обзоре изложены сведения о современных методах диагностики и характере поражения органа зрения при нейрофиброматозе I типа (НФ-I). Целью работы был анализ доступных публикаций, посвященных изучению поражения органа зрения при НФ-I. Проведен поиск доступных полнотекстовых публикаций в зарубежных и российских базах данных. Представленный анализ доступных источников литературы свидетельствует о высокой вариабельности поражения органа зрения при НФ-I по клиническому течению (медленно прогрессирующее, стационарное, быстро прогрессирующее), степени тяжести (от бессимптомного до тяжелого инвалидизирующего) и клиническим формам. При ведении пациентов (пробандов) с НФ-I и членов их семей важно комплексное обследование с широким внедрением в клиническую практику современных методов диагностики, включая динамический контроль за асимптомными членами родословной. Большое значение имеет междисциплинарный подход к диагностике, диспансерному наблюдению и лечению НФ-I.

**Ключевые слова:** факоматоз, нейрофиброматоз I типа, орган зрения, диагностика, современные технологии

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-32-37

### MODERN TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS OF THE VISION ORGAN PATHOLOGY IN PATIENTS WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE I (REVIEW OF LITERATURE)

A.S. Ol'shanskaya, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, E.V. Kozina, E.Yu. Chesheyko, A.V. Dyuzhakova  
Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia;  
1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

The review provides information on the nature and the modern methods of diagnosis of vision organ disorders in patients with neurofibromatosis type I (NF-I). The review of available full text publications in foreign and Russian databases is carried out. Presented literature review indicates a high variability of vision organ disorders in NF-I in the clinical course (slowly progressive, stationary, and rapidly progressive), severity (from asymptomatic to severe disabling), and clinical forms. During the observation of patients (proband) with NF-I and their family members, a comprehensive examination, accompanied by widespread introduction into clinical practice of modern diagnostic methods, including dynamic control of asymptomatic members of family genealogy, is important. The multidisciplinary approach has great significance for diagnostics, treatment and dispensary observation of NF-I.

**Key words:** phakomatosis, neurofibromatosis type I, organ of vision, diagnostics, modern technologies

Нейрофиброматоз I типа (НФ-I) — полисиндромное прогрессирующее нейроэктодермальное наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Тяжесть проявлений заболевания может меняться в зависимости от уровня экспрессии гена *NF1* [12]. Диагноз НФ-I верифицируется по критериям Международного комитета экспертов по НФ, включающим определение не менее 2 из следующих признаков:

1) не менее 5 пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей препубертатного возраста и не менее 6 пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном возрасте;

2) 2 и более нейрофибромы любого типа или 1 плексиформная нейрофиброма;

3) «веснушчатые гроздьи» в подмышечных или паховых складках;

4) дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него;

5) глиома зрительного нерва;

6) 2 и более узелка Лиша на радужной оболочке глаза при исследовании с помощью щелевой лампы;

7) наличие у родственников 1-й степени родства НФ-I по тем же критериям [6, 11].

Характер поражения органа зрения при НФ-I вариабелен даже среди больных членов одной семьи.

Целью обзора явился поиск и системный анализ доступных публикаций, посвященных изучению внедрения современных технологий в диагностику поражения органа зрения при НФ-I (болезни Реклингхаузена).

Литература по изучению поражения органа зрения при НФ-I была найдена посредством поиска

данных в научной электронной библиотеке России (elibrary.ru), а также в международных базах PubMed/MedLine, Springer на русском и/или английском языках с 1987 по 2014 г. включительно с использованием ключевых слов (на русском и английском языках): нейрофиброматоз, болезнь Реклингхаузена, орган зрения, зрительный нерв, роговица, сетчатка, диагностика, современные технологии. В обзор были включены исследования с полным текстом, а также описания в виде тезисов.

Идентифицированы 923 публикации, посвященные НФ и поражению органа зрения, из них 788 — в зарубежных базах данных и 135 работ российских авторов. Только 40 публикаций были включены в обзор на основе критериев поиска. Сводные данные проведенного анализа представлены ниже.

**Открытоугольная глаукома.** Клинические проявления: анизокория, нарушение зрения, боль в глазном яблоке и затуманивание зрения. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — мелкая передняя камера, узелки Лиша на радужке, реакция зрачка на свет снижена;

2) гониоскопия — сужение угла передней камеры;

3) тонометрия — повышение внутриглазного давления (ВГД) [28].

**Неоваскулярная глаукома.** Клинические проявления: боль, ухудшение зрения. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — помутнение роговицы;

2) флуоресцентная ангиография (ФАГ) сетчатки — ишемия сетчатки, кровоизлияние из патологически измененных сосудов;

3) оптическая когерентная томография сетчатки — гипоплазия центральной ямки (фовеа), полное отсутствие слоя нервных волокон сетчатки;

4) тонометрия — повышенное ВГД [19, 33].

**Врожденная глаукома.** Клинические проявления: снижение остроты или отсутствие предметного зрения, болевой синдром, увеличение глазного яблока. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — мегалокорнеа, буфтальм, эктропион радужки;

2) гониоскопия — отсутствие шлеммова канала;

3) офтальмоскопия — нейрофибромы сосудистой оболочки [18].

**Солитарная эпibuльбарная нейрофиброма.** Клинические проявления: растущее новообразование в глазном яблоке, боль, светобоязнь. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — субконъюнктивальное новообразование, беспигментное, полупрозрачное, желатинового цвета, окололимбально с носовой стороны [39].

**Глиома зрительного нерва.** Клинические проявления: снижение зрения, экзофтальм, репозиция глазного яблока затруднена либо невозможна. Методы диагностики:

1) экзофтальмометрия — выпячивание глазного яблока вперед;

2) страбометрия — смещение глазного яблока в сторону (косоглазие);

3) биомикроскопия — несмыкание век, дистрофические изменения роговицы, узелки Лиша на радужке;

4) офтальмоскопия — диск зрительного нерва серого цвета (атрофия), тромбоз центральной вены сетчатки с кровоизлиянием на глазном дне;

5) компьютерная томография (КТ) головного мозга и орбиты — увеличение зрительного нерва с большой массой в головке зрительного нерва, без признаков кальцификации, гамартумы головного мозга;

6) компьютерная периметрия — скотомы и секторальные выпадения;

7) оптическая когерентная томография — истончение слоя нервных волокон [3, 24, 40].

**Сочетанная гамартома сетчатки и пигментного эпителия сетчатки.** Клинические проявления: потеря остроты зрения, неправильное и искаженное восприятие предметов (метаморфопсии). Методы диагностики:

1) офтальмоскопия — дистрофические очаги сетчатки; приподнятое, с нечеткими границами, серовато-коричневое образование с сетью расширенных капилляров извитых сосудов; субретинальная экссудация;

2) ФАГ — в опухоли множественные расширенные тонкостенные кровеносные сосуды [9, 42].

**Десмопластическая меланома века и конъюнктивы глаза.** Клинические проявления: увеличение пигментированного образования века, ощущение инородного тела в глазу. Методы диагностики:

1) биомикроскопия — беспигментный узелок на веке, меланоз на конъюнктиве века [34].

**Ганглионеврома сосудистой оболочки.** Клинические проявления: боль в области глаза, снижение предметного зрения, увеличение глазного яблока. Методы диагностики:

1) гистология — ганглионеврома сосудистой оболочки (хориоидеи);

2) тонометрия — высокое ВГД;

3) биомикроскопия — буфтальм, отек роговицы, гифема, кровоизлияние в стекловидное тело;

4) офтальмоскопия — неоваскуляризация, образование из сосудисто-волокнутой мембраны [23, 26].

**Орбитальная, фациальная плексиформная нейрофиброма.** Клинические проявления: снижение, отсутствие предметного зрения, слезотечение, новообразования на лице и теле. Методы диагностики:

1) пальпация — объемное образование в передней части орбиты;

2) визуальный осмотр — недоразвитие, отсутствие движения глазного яблока, птоз верхнего века, гипертрофия век;

3) биометрия – осевой рост глазного яблока;  
4) визометрия – прогрессирование односторонней миопии, рефракционная амблиопия [4, 16, 17].

*Вазопротрофирующие опухоли сетчатки.* Клинические проявления: снижение предметного зрения вплоть до слепоты. Методы диагностики:

1) биомикроскопия – гиперпигментация, отек надглазничной области, гипертрихоз век;

2) КТ – диффузное образование орбиты, дефект верхней стенки орбиты;

3) офтальмоскопия – новообразования между экватором и зубчатой линией, субретинальная экссудация; эпиретинальная мембрана; кровоизлияние в сетчатку, стекловидное тело, неоваскуляризация сетчатки, цистовидный макулярный отек [36].

*Недоразвитие крыла клиновидной кости.* Клинические проявления: пульсирующие ощущения в глазу. Методы диагностики:

1) экзофтальмометрия – пульсирующий экзофтальм глаз;

2) биомикроскопия – узелки Лиша;

3) КТ – большой костный дефект большого крыла клиновидной кости;

4) аускультация орбиты – отсутствие шума [2, 32].

*Некротическая меланоцитома хориоидеи.* Клинические проявления: снижение остроты зрения вплоть до слепоты, болевой синдром. Методы диагностики:

1) гистология – некротическая меланоцитома хориоидеи;

2) офтальмоскопия – проминирующее, субретинальное, куполообразное, коричневого или серого цвета образование [13].

*Ангиопатия сетчатки.* Клинические проявления: заболевание протекает бессимптомно. Методы диагностики:

1) биомикроскопия – узелки Лиша;

2) офтальмоскопия – вокруг желтого пятна штопоробразно извитые венозные сосуды (симптом Гвиста) [27].

*Внутриглазная шваннома.* Клинические проявления: отсутствие зрения, болевой синдром в пораженном глазу. Методы диагностики:

1) гистология – шваннома, состоящая из шванновских клеток;

2) офтальмоскопия – опухоль занимает субретинальное пространство, может замещать стекловидное тело [10, 31].

*Хориоидальные узелки.* Клинические проявления: чаще симптомы отсутствуют, но может снижаться острота зрения. Методы диагностики:

1) ФАГ – плотные включения меланина хориоидеи;

2) гистология – гиперпластические шванновские клетки, меланоциты и ганглиозные клетки [15, 41].

*Кисты цилиарного тела.* Клинические проявления: снижение остроты зрения, болевой синдром. Методы диагностики:

1) гониоскопия – разнокалиберные пигментные кисты цилиарного тела, частичное или полное закрытие угла передней камеры;

2) периметрия – сужение полей зрения [20].

*Меланома конъюнктивы.* Клинические проявления: увеличение пигментного образования, вызывающее дискомфорт. Методы диагностики:

1) биомикроскопия – обширная пигментация бульбарной части конъюнктивы [38].

*Нарушение рефракции.* Клинические проявления: снижение остроты зрения. Методы диагностики:

1) рефрактометрия – анизометропия, анизостигматизм, амблиопия различной степени тяжести [14].

*Эмбриональная рабдомиосаркома орбиты.* Клинические проявления: снижение остроты зрения; увеличение и ограничение движения глазного яблока в сторону; экзофтальм на стороне поражения. Методы диагностики:

1) биомикроскопия – птоз, отек века, застойные явления в эписклеральных венах, несмыкание глазной щели, дистрофические изменения роговицы;

2) страбометрия – смещение глаза книзу или книзу и кнаружи, ограничение его движений в сторону локализации процесса;

3) офтальмоскопия – застойный диск зрительного нерва с кровоизлияниями [37].

*Врожденные пороки развития органа зрения.* Клинические проявления: снижение или отсутствие зрения. Методы диагностики:

1) биомикроскопия – аниридия, микрофтальмия [25].

*Макулодистрофия.* Клинические проявления: постепенное снижение остроты зрения. Методы диагностики:

1) ФАГ – дистрофические участки накопления флуоресцеина в макулярной области [29].

*Меланома хориоидеи.* Клинические проявления: болевой синдром, резкое снижение или отсутствие зрения в пораженном глазу, опущение верхнего века. Методы диагностики:

1) визометрия – снижение остроты зрения;

2) биомикроскопия – узелки Лиша, лагофтальм;

3) офтальмоскопия – пигментное новообразование;

4) ФАГ – отдельное заполнение сосудов хориоидеи;

5) ультразвуковое исследование глазного яблока – куполообразная отслойка сетчатки [22, 43].

*Нейрофиброма роговицы.* Клинические проявления: снижение остроты зрения, слезотечение, покраснение, чувство инородного тела. Методы диагностики:

1) биомикроскопия – диффузное прорастание в строму роговицы нейрофибромы из периферических нервных волокон [8, 35].

*Нейрофиброма верхнего века.* Клинические проявления: образование верхнего века, увеличивающееся

в размере, опущение верхнего века. Методы диагностики:

1) визуальный осмотр – новообразование верхнего века, птоз;

2) гистология – располагается подкожно, растет на оболочках мелких нервов кожи [7, 21].

*Узелки Лиша.* Клинические проявления: протекают бессимптомно. Методы диагностики:

1) биомикроскопия – меланоцитарные гамартомы на радужной оболочке, состоящие из пигментных клеток [1, 5, 30].

Проведенная нами систематизация информации, полученной из доступных русскоязычных и англоязычных работ, освещающих вопросы характера поражения органа зрения при НФ-I, включая особенности субъективной и объективной клинической картины, а также выбор наиболее информативных методов диагностики, свидетельствует о том, что поражение органа зрения при рассматриваемой патологии в большинстве случаев начинается исподволь, прогрессирует медленно, реже – быстро. Длительно поражение органа зрения у больных с НФ-I может протекать бессимптомно или малосимптомно, например узелки Лиша, глиома зрительного нерва, микроваскулярная патология сетчатки. В то же время симптомы серьезных в прогностическом плане заболеваний органа зрения, включая объемные образования, могут длительное время игнорироваться пациентами, в связи с чем они обращаются на консультацию к офтальмологу на поздних стадиях патологического процесса, когда упущены терапевтические возможности, а оперативное лечение может оставить не только косметический дефект, но и некорректируемые нарушения зрительных функций. Проведенный обзор показал, что во многих случаях отсутствует междисциплинарный подход

к ведению пациентов с рассматриваемым наследственным заболеванием. Это, возможно, обусловлено недостаточным уровнем подготовки специалистов в области наследственных нейроокулологических синдромов. В большинстве случаев из методов исследования при данной патологии в поликлиниках применяются лишь визометрия и биомикроскопия, редко проводятся или вовсе не назначаются периметрия, тонометрия, офтальмоскопия в условиях медикаментозной циклоплегии. Также не исключается возможность того, что описания клинической картины заболеваний органа зрения при НФ-I не во всех случаях верно трактуются практикующими офтальмологами, а пациенты несвоевременно направляются в специализированные центры для проведения таких методов исследования, как КТ, оптическая когерентная томография, ФАГ, зрительные вызванные потенциалы и т. д.

Таким образом, внедрение современных технологий в диагностику расширяет наше понимание офтальмологических проявлений НФ-I (болезни Реклингхаузена). Проведенный обзор литературы свидетельствует о высокой вариабельности поражения органа зрения при НФ-I по клиническому течению (медленно прогрессирующее, стационарное, быстро прогрессирующее), степени тяжести (от бессимптомного/малосимптомного до тяжелого инвалидизирующего) и клиническим формам. При ведении пациентов (пробандов) с НФ-I и членов их семей важно комплексное обследование с широким внедрением в клиническую практику современных методов диагностики, включая динамический контроль, в том числе за асимптомными членами родословной с учетом аутомно-доминантного типа наследования, клинического полиморфизма и высокой пенетрантности (степени проявления гена в признаке).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Адаскевич В.П., Хассуна С.М., Наследственные дерматозы, ассоциированные с опухолями. Медицинские новости 2002;(8):3–8. [Adaskevich V.P., Khassuna S.M. Genetic dermatoses associated with tumors. Medical News 2002;(8):3–8. (In Russ.)].  
2. Бордылюк А.А. Болезнь Реклингхаузена: причины, симптомы и лечение. Врач-невролог. URL: <http://doctor-neurologist.ru/bolezni-reklinghauzena-prichini-simptomny-i-lechenie> (дата обращения 16.11.2016). [Bordilyuk A.A. Recklinghausen's disease: causes, symptoms and treatment. Neurologist. URL: <http://doctor-neurologist.ru/bolezni-reklinghauzena-prichini-simptomny-i-lechenie> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].

3. Глиома зрительного нерва. Глазamed. URL: <http://glazamed.ru/baza-znaniy/oftalmologiya/detskaya-oftalmologiya/21.5.1.3-glioma-zritel'nogo-nerva> (дата обращения 16.11.2016). [Glioma of the optic nerve. Glazamed. URL: <http://glazamed.ru/baza-znaniy/oftalmologiya/detskaya-oftalmologiya/21.5.1.3-glioma-zritel'nogo-nerva> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].  
4. Доброкачественные опухоли глазницы (гемангиома, лимфангиома, гемангиоперитомы, нейрофиброма, менингиома зрительного нерва, дермоидные и эпидермоидные кисты, тератома, глиома зрительного нерва). Современная офтальмология. URL: [http://zrenue.com/vrachu-oftalmologu/235-dobrokachestvennye-](http://zrenue.com/vrachu-oftalmologu/235-dobrokachestvennye-opuholi-glaznicy)

[opuholi-glaznicy.html](http://zrenue.com/vrachu-oftalmologu/235-dobrokachestvennye-opuholi-glaznicy.html) (дата обращения 16.11.2016). [Benign tumors of the orbit (hemangioma, lymphangioma, haemangiopericytoma, neurofibroma, meningioma of the optic nerve, dermoid and epidermoid cysts, teratoma, glioma of the optic nerve). Modern ophthalmology. URL: <http://zrenue.com/vrachu-oftalmologu/235-dobrokachestvennye-opuholi-glaznicy.html> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].  
5. Кириллова Л.Г., Шевченко А.А., Лисица В.В. и др. Врожденные нейрометаболические нарушения (факоматозы: болезнь Реклингхаузена у детей и нейрофиброматозы). Радиомед. Портал радиологов. URL: <https://radiomed.ru/publications/fakomatozy> (дата обращения 16.11.2016).

- [Kirillova L.G., Shevchenko A.A., Lisitsa V.V. et al. Congenital disorders neurometabolic (phakomatoses: Recklinghausen's disease in children and neurofibromatosis). URL: <https://radiomed.ru/publications/fakomatozy> (last access date: 16.11.2016). (In Russ.)].
6. Макурдумян Л.А. Нейрофиброматоз I типа. Проблемы диагностики и лечения. *Лечащий врач* 2001;10(1):59–61. [Makurdumyan L.A. Neurofibromatosis type I. Problems of diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach = Assistant Physician* 2001;10(1):59–61. (In Russ.)].
7. Нейрофиброматоз – виды заболевания. Докторам. Нет. URL: <http://doctoram.net/content/nejrofibromatoz-vidy-zabolevaniya.html> (дата обращения 16.11.2016). [Neurofibromatosis. Doctoram. Net. URL: <http://doctoram.net/content/nejrofibromatoz-vidy-zabolevaniya.html> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].
8. Нейрофиброматоз и поражение глаз. Я живу! Здорово! URL: [http://ilive.com.ua/health/nejrofibromatoz-i-porazhenie-glaz\\_77436i15936.html](http://ilive.com.ua/health/nejrofibromatoz-i-porazhenie-glaz_77436i15936.html) (дата обращения 16.11.2016). [Neurofibromatosis and eye damage. I live! Great! URL: [http://ilive.com.ua/health/nejrofibromatoz-i-porazhenie-glaz\\_77436i15936.html](http://ilive.com.ua/health/nejrofibromatoz-i-porazhenie-glaz_77436i15936.html) (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].
9. Опухоли пигментного эпителия сетчатки. Современная офтальмология. URL: <http://zrenue.com/opuholi-glaza/160-opuholi-pigmentnogo-jepitelija-setchatki.html> (дата обращения 16.11.2016). [Tumors of the retinal pigment epithelium. Modern ophthalmology. URL: <http://zrenue.com/opuholi-glaza/160-opuholi-pigmentnogo-jepitelija-setchatki.html> (last access date 16.11.2016). (In Russ.)].
10. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Внутриглазная шваннома: клинично-патоморфологический анализ случая. *Вестник офтальмологии* 2014;(2):54–8. [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu. et al. Intraocular shvanoma: clinical-pathologic analysis of the case. *Vestnik oftal'mologii = Journal of Ophthalmology* 2014;(2):54–8. (In Russ.)].
11. Шнайдер Н.А. Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена). Красноярск: КрасГМА, 2008. 101 с. [Shnayder N.A. Neurofibromatosis type I (Recklinghausen disease). Krasnoyarsk: KrasGMA, 2008. 101 p. (In Russ.)].
12. Шнайдер Н.А., Горелов А.И. Нейрофиброматоз первого типа (болезнь Реклингхаузена). *Сибирское медицинское обозрение* 2007;44(3):91–5. [Shnayder N.A., Gorelov A.I. Neurofibromatosis first type (Recklinghausen disease). *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2007;44(3):91–5. (In Russ.)].
13. Аскауку-Догбе Е.М., Осеи-Контон Г., Алфорд А.М. Necrotic melanocytoma associated with polycystic liver disease and cutaneous neurofibromata. *J West Afr Coll Surg* 2013;3(4):92–8. PMID: 26046028.
14. Ardagil A., Yaylali S., Erbil H. et al. The prevalence of anisometropia anisostigmatism and amblyopia in neurofibromatosis type I. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(3):470–4. PMID: 19396797.
15. Byun Y.S., Park Y.H. Indocyanine green angiographic findings of obscure choroidal abnormalities in neurofibromatosis. *Korean J Ophthalmol* 2012;26(3):230–4. DOI: 10.3341/kjo. 2012.26.3.230. PMID: 22670083.
16. Chaudhry I.A., Morales J., Shamsi F.A. et al. Orbitofacial neurofibromatosis: clinical characteristics and treatment outcome. *Eye (Lond)* 2012;26(4):583–92. DOI: 10.1038/eye.2011.336. PMID: 22193879.
17. Chen J.Y., Muecke J.S., Brown S.D. Orbital plexiform neurofibroma and high axial myopia. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2008;24(4):284–6. DOI: 10.1097/IOP.0b013e318177f116. PMID: 18645432.
18. Edward D.P., Morales J., Bouhenni R.A. et al. Congenital ectropion uvea and mechanisms of glaucoma in neurofibromatosis type I: new insights. *Ophthalmology* 2012;119(7):1485–94. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.027. PMID: 22480745.
19. Elgi U., Berker N., Teke M.Y. et al. Unusual association of peripheral retinal ischemia-induced neovascular glaucoma and neurofibromatosis type I. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2010;47 Online: e1–3. DOI: 10.3928/01913913-20100324-02. PMID: 21214163.
20. Emre S., Palamar M., Ulusoy M.O., Gençoğlu G. Ciliary body cysts in neurofibromatosis: a new coexistence? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(6):857–61. DOI: 10.1007/s00417-011-1830-6. PMID: 21975531.
21. Fany A., Gbe K., Konan-Toure M.L. et al. Isolated palpebral tumor revealing Von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report. *J Fr Ophthalmol* 2002;25(8):822–5. PMID: 12471350.
22. Friedman S.M., Margo C.E. Choroidal melanoma and neurofibromatosis type I. *Arch Ophthalmol* 1998;116(5):694–5. PMID: 9596516.
23. Goyal S., Park A., Zeglam A. et al. Choroidal ganglioneuroma and orbital plexiform neurofibroma presenting as buphthalmos in an infant with neurofibromatosis type I. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2016;32(4):e87–9. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000266. PMID: 25186217.
24. Gupta V., Sabri K., Whelan K.F., Viscardi V. Rare case of optic pathway glioma with extensive intra-ocular involvement in a child with neurofibromatosis type I. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015;22(1):117–8. DOI: 10.4103/0974-9233.148361. PMID: 25624686.
25. Henderson R.A., Williamson K., Cumming S. et al. Inherited PAX6, NF1 and OTX2 mutations in a child with microphthalmia and aniridia. *Eur J Hum Genet* 2007;15(8):898–901. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201826. PMID: 17406642.
26. Ishijima K., Kase S., Noda M., Ishida S. Intraocular neovascularization associated with choroidal ganglioneuroma in neurofibromatosis type I. *Eur J Ophthalmol* 2011;21(6):837–40. DOI: 10.5301/EJO.2011.8317. PMID: 21574161.
27. Karadimas P., Hatzispasou E., Bouzas E.A. Retinal vascular abnormalities in neurofibromatosis type I. *J Neuro-ophthalmol* 2003;23(4):274–5. PMID: 14663309.
28. Mantelli F., Abdolrahimzadeh S., Mannino G., Lambiase A. Unusual case of angle closure glaucoma in a patient with neurofibromatosis type I. *Case Rep Ophthalmol* 2014;5(3):386–91. DOI: 10.1159/000369334. PMID: 25762928.
29. McLoone E.M., Buchanan T.A. Unusual macular lesions in a patient with neurofibromatosis type-1. *Int Ophthalmol* 2005;26(3):115–7. DOI: 10.1007/s10792-006-9002-0. PMID: 16957876.
30. Menard L., Magnaval G., Donnio A. et al. Lisch nodules: description of 2 clinical cases and their significance. *J Fr Ophthalmol* 2001;24(9):966–70. PMID: 11912842.
31. Mortuza S., Esmaeli B., Bell D. Primary intraocular ancient schwannoma: a case report and review of the literature. *Head Neck* 2014;36(4):E36–8. DOI: 10.1002/hed.23329. PMID: 23729377.
32. Papakostas T.D., Lessell S. Teaching video neuroimages: pulsatile proptosis. *Neurology* 2013;81(21):e160. DOI: 10.1212/01.wnl.0000436066.35760.24. PMID: 24249796.
33. Pichi F., Morara M., Lembo A. et al. Neovascular glaucoma induced by peripheral retinal ischemia in neurofibromatosis type I: management and imaging features. *Case Rep Ophthalmol* 2013;4(1):69–73. DOI: 10.1159/000350956. PMID: 23687499.
34. Rubinstein T.J., Plessec T.P., Singh A.D. Desmoplastic melanoma of the eyelid and conjunctival melanoma in neurofibromatosis type I: a clinical pathological correlation. *Surv Ophthalmol* 2015;60(1):72–7. DOI: 10.1016/j.survophthal.2014.08.001. PMID: 25233828.
35. Sánchez-Huerta V., Rodríguez-Reyes A.A., Hernández-Quintela E. et al. A corneal diffuse neurofibroma as a manifestation of von Recklinghausen disease. *Cornea* 2003;22(1):59–62. PMID: 12502951.

36. Shields J.A., Pellegrini M., Kaliki S. et al. Retinal vasoproliferative tumors in 6 patients with neurofibromatosis type 1. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):190–6.  
DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.6281.  
PMID: 24357334.
37. Shome D., Honavar S.G., Reddy V.A., Vemuganti G.K. Orbital embryonal rhabdomyosarcoma in association with neurofibromatosis type 1. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2007;23(2):147–8.  
DOI: 10.1097/IOP.0b013e318032af94.  
PMID: 17413633.
38. Stacy R.C., Kenyon K.R., Jakobiec F.A., Colby K.A. Conjunctival melanoma arising from primary acquired melanosis in a patient with neurofibromatosis type I. *Cornea* 2010;29(2):232–4.  
DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181ae27dd.  
PMID: 20023582.
39. Tanaka T.S., Elner V.M., Demirci H. Solitary epibulbar neurofibroma in older adult patients. *Cornea* 2015;34(4):475–8.  
DOI: 10.1097/ICO.0000000000000370.  
PMID: 25742390.
40. Topcu-Yilmaz P., Kasim B., Kiratli H. Investigation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with neurofibromatosis-1. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58(2):172–6.  
DOI: 10.1007/s10384-014-0308-6.  
PMID: 24488155.
41. Ueda-Consolvo T., Miyakoshi A., Ozaki H. et al. Near-infrared fundus autofluorescence-visualized melanin in the choroidal abnormalities of neurofibromatosis type 1. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1191–4.  
DOI: 10.2147/OPHTH.S35321.  
PMID: 22888215.
42. Vianna R.N., Pacheco D.F., Vasconcelos M.M., de Laey J.J. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium associated with neurofibromatosis type-1. *Int Ophthalmol* 2001;24(2):63–6.  
PMID: 12201346.
43. Wrzesinski S.H., Dragnev K.H., Mayo L.K. et al. Acute monocular blindness resulting from transformation of von Recklinghausen's neurofibromatosis to malignant melanocytic schwannomas. *J Neurooncol* 2006;76(3):277–81.  
DOI: 10.1007/s11060-005-6588-4.  
PMID: 16244794.

## Эквиваленты мигрени у детей. Периодические синдромы детского возраста. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения

А.Е. Понятишин<sup>1,2</sup>, А.Б. Пальчик<sup>1,2</sup>, В.В. Приворотская<sup>1,2</sup>, О.И. Глебовская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра психоневрологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;  
Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Детская городская больница Святой Ольги»; Россия, 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, 2

**Контакты:** Андрей Евстахиевич Понятишин [aronyat@mail.ru](mailto:aronyat@mail.ru)

*Периодические синдромы у детей — группа функциональных состояний, встречающихся в раннем возрасте, в том числе на 1-м году жизни, которые в настоящее время рассматривают как эквиваленты или предшественники развития в последующем мигрени. Недостаточное освещение проблемы в отечественной литературе, пароксизмальность наступления и периодическая повторяемость этих состояний нередко являются причиной повторных госпитализаций, проведения многочисленных, иногда инвазивных исследований, постановки ошибочных диагнозов и, как следствие, назначения агрессивной, патогенетически необоснованной терапии, что в конечном итоге влияет на качество жизни ребенка. В обзорной статье освещены основные вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, клинических проявлений, подходов к диагностике, лечения и прогноза при основных формах детских периодических синдромов. Ознакомление широкого круга специалистов, не только неврологов, с данными состояниями у детей, безусловно, снизит вероятность гипердиагностики различных более серьезных заболеваний.*

**Ключевые слова:** эквиваленты мигрени у детей, детские периодические синдромы, пароксизмальный тортиколлис, пароксизмальное головокружение, циклические рвоты, абдоминальная мигрень

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-38-48

### PEDIATRIC MIGRAINE EQUIVALENTS. CHILDHOOD PERIODIC SYNDROMES. A REVIEW OF LITERATURE AND THE AUTHORS' CLINICAL OBSERVATIONS

A. E. Ponyatishin<sup>1,2</sup>, A. B. Pal'chik<sup>1,2</sup>, V. V. Privorotskaya<sup>1,2</sup>, O. I. Glebovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychoneurology, Faculty of Advanced and Postgraduate Training, Saint Petersburg State Pediatric Medical University,  
Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia;

<sup>2</sup>Saint Olga City Children's Hospital; 2 Zemledel'cheskaya St., Saint Petersburg, 194156, Russia

*Childhood periodic syndromes are a group of functional states occurring at an early age, including in the first year of life, which are presently considered as equivalents or precursors for further migraine. Insufficient coverage of the problem in the Russian literature, the paroxysmal occurrence and periodic recurrence of these states are a frequent cause of readmissions, numerous, sometimes invasive studies, misdiagnoses, and, as a consequence, the use of aggressive, pathogenetically unsound therapy, which ultimately affects quality of life in a child. The review article highlights the basic issues of the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations of major forms of childhood periodic syndromes, as well as approaches to their diagnosis, treatment, and prediction. To familiarize a wide range of specialists, not only neurologists, with these conditions in children will, of course, reduce the overdiagnosis of various more serious diseases.*

**Key words:** pediatric migraine equivalents, childhood periodic syndromes, paroxysmal torticollis, paroxysmal vertigo, cyclic vomiting, abdominal migraine

#### Введение

Мигрень — хроническое функциональное нейроваскулярное расстройство, занимающее по частоте встречаемости 2-е место среди первичных головных болей после головной боли напряжения [1, 2, 10, 27, 36, 53]. Пик дебюта мигрени приходится на подростковый возраст. По мере взросления неуклонно увеличивается число детей, страдающих мигренью. Так, среди детей 3–7 лет распространенность заболевания составляет 1–3 %, а в интервале 13–18 лет — уже 8–28 %. И хотя

максимальные показатели представляются завышенными, тем не менее эти цифры приводятся в литературе. В популяции взрослого населения мигрень встречается в 0,8–1,8 % случаев [1, 10, 24, 30, 49].

Определяющие характеристики мигрени — пароксизмальность и периодичность возникновения клинических симптомов; их исчезновение, нормализация общего самочувствия в межприступном периоде; отсутствие формирования стойкого неврологического дефицита [10].

**Таблица 1.** Клинические симптомы, сопутствующие мигренозному приступу (по [10, 44], переработано и дополнено)  
**Table 1.** Clinical symptoms, accompanying the migrainous attack (revised with supplements [10, 44])

Сопутствующие симптомы Accompanying symptoms	Клинические проявления Clinical features
Вегетовисцеральные Vegeto-visceral	Бледность, гипергидроз, слезотечение, тахикардия, артериальная гипо-/гипертензия, кардиалгия, нарушение диуреза, субфебрилитет Paleness, hyperhidrosis, tearing, tachycardia, arterial hypo-/hypertension, cardialgia, diuresis disorder, subfebrility
Гастроинтестинальные Gastrointestinal	Тошнота, рвота, боли в животе, анорексия, избыточное газообразование, понос, запор Nausea, vomiting, abdominal pains, anorexia, excessive aerogenesis, diarrhea, constipation
Офтальмические Ophthalmic	Зрительные галлюцинации, диплопия, нарушение остроты и выпадение полей зрения, амавроз Visual hallucinations, diplopia, vision acuity decrease and visual field defect, amaurosis
Сенсорные Sensor	Гиперэстезия в конечностях и в периоральной мускулатуре, фото-/фоно-/осмофобия Hyperesthesia in extremities and perioral muscles, photo-/phono-/osmophobia
Психоэмоциональные Psycho-emotional	Раздражительность, апатия, сонливость, дезориентация, «сужение» сознания, преходящие когнитивные нарушения Irritancy, apathy, drowsiness, disorientation, "narrowing" of consciousness, transient cognitive disorder
Неврологические Neurologic	Головокружение, нистагм, атаксия, гемипарез, офтальмопарез, гипоакузия, дизартрия/афазия, синкопы, напряжение и болезненность в мышцах шеи Dizziness, nystagmus, ataxia, hemiparesis, ophthalmoparesis, hypacusia, dysarthria/aphasia, syncope, strain and painfulness in neck muscles

Диагнозообразующий симптом мигрени – приступообразная, интенсивная и продолжительная головная боль, локализуемая преимущественно в лобно-височной области с одной стороны, нередко иррадирующая в глазное яблоко [1, 2, 44]. Однако в структуре мигренозного приступа встречаются другие транзиторные клинические феномены в различных сочетаниях и комбинациях, с различной экспрессией, создающие пациенту дополнительный дискомфорт (табл. 1). Ряд этих симптомов может появляться у ребенка задолго до развития характерной пароксизмальной головной боли, складываясь в уникальные синдромокомплексы – «периодические синдромы детского возраста» [9, 34, 35, 49, 57].

Детские периодические синдромы (ДПС) – группа состояний, при которых у ребенка эпизодически повторяется стереотипный симптомокомплекс, не имеющий «органической» основы, как правило, не сопровождающийся головной болью, при этом часто ассоциированный с развитием в последующем мигрени. Клиническим «ядром» того или иного синдрома в структуре ДПС является устойчивая комбинация сопутствующих феноменов, встречающихся до, во время или сразу после мигренозного приступа [17, 24, 44, 49] (см. табл. 1).

Термин и понятие «периодические расстройства у детей» в научный обиход ввели W. Willie и B. Schlesin-

ger в 1933 г. для обозначения повторяющихся у детей эпизодов головных болей, нарушения самочувствия, анорексии, рвоты и болей в животе, которые во взрослом возрасте нередко трансформируются в мигрень. K. Cullen и соавт. (1963) показали, что периодические синдромы часто ассоциированы с семейными случаями мигрени (цит. по J.C. Cuvellier и A. Lepine, 2010 [17]). В современный период авторы начинают рассматривать периодические синдромы как эквиваленты или варианты мигрени у детей [34]. Окончательно эти взгляды нашли отражение в Международной классификации головных болей (International Classification of Headache Disorders, ICHD) 2-го (2004) и 3-го (2013) пересмотра. В настоящее время общепризнаны 4 формы ДПС, возникающие в различные периоды детства, которые в той или иной степени соотносятся с мигренью, что позволило включить их в соответствующий классификационный подраздел головных болей под дефиницией «детские периодические синдромы, которые часто являются предшественниками мигрени». В последние годы рассматривается еще ряд клинических состояний, которые, по мнению авторов, могут быть отнесены к эквивалентам мигрени у детей (табл. 2).

В последней редакции ICHD (2013) произошел ряд существенных фактических и терминологических изменений. ДПС теперь предлагается

Таблица 2. Систематизация детских периодических синдромов  
Table 2. Systematization of children's periodical syndromes

Общепринятые* Common*	Рассматриваемые Considered
Доброкачественный пароксизмальный младенческий тортиколлис Benign paroxysmal infant torticollis Доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей Benign paroxysmal dizziness at children Синдром циклической рвоты Cyclic vomiting syndrome Абдоминальная мигрень Abdominal migraine	Синдром младенческих абдоминальных колик [23, 31, 42] Syndrome of infant abdominal colics [23, 31, 42] Синдром циклической рвоты плюс [13] Cyclic vomiting plus syndrome [13] Синдром рекуррентных болей в конечностях [46] Recurrent pain syndrome in extremities [46] Синдром «Алисы в стране чудес» [36, 44] “Alice in Wonderland” syndrome [36, 44] Синдром «оглушенного состояния» [44, 49] Confusional migraine [44, 49] Синдром «красного уха» [36] “Red ear” syndrome [36]

\*По Международной классификации головных болей 3-го пересмотра (2013).  
\*International Classification of Headache Disorders III (2013).

определять как «эпизодические синдромы, которые могут быть ассоциированы с мигренью». В новой дефиниции термин «детские» не упоминается, поскольку такие состояния хоть и редко, но встречаются у взрослых в виде изолированных пароксизмов или в структуре мигренозной ауры [4]. Термин «периодические» заменен на «эпизодические», так как феномены иногда встречаются без тенденции к повторению с определенной периодичностью [24, 33]. Предлагаемый термин «...синдромы, которые могут быть ассоциированы с мигренью», по мнению авторов, более удачен, поскольку точнее отражает прогноз, нежели ранее используемое понятие — «...часто являются предшественниками мигрени» [53]. Кроме того, феномен «доброкачественный пароксизмальный тортиколлис младенчества» впервые включен в соответствующий классификационный раздел, а циклические рвоты и абдоминальная мигрень в связи с клинико-патогенетическим родством объединены в понятие «рекуррентные гастроинтестинальные расстройства» [16].

Этиопатогенез и распространенность различных форм ДПС во многом неизвестны [17, 49, 57]. Периодические синдромы — клинические феномены, встречающиеся практически исключительно в педиатрической практике, дебют и максимальная клиническая экспрессия которых приходится на различные периоды детства, в том числе на первые месяцы жизни [14, 20, 23]. Приводятся данные, что частота их встречаемости в зависимости от формы составляет от 0,04 до 4,10 % в общей педиатрической популяции [6, 8, 9, 43]. Среди подростков, страдающих хроническими головными болями, в том числе мигренью, периодические синдромы в раннем возрасте встречаются в 6–70 % случаев [51, 52].

Мы провели анкетирование родителей 38 детей 6–17 лет, страдающих мигренью. На доклиническом этапе те или иные формы периодических синдромов (см. табл. 2) отмечались у 15 (39,5 %) детей. Столь разительный разброс данных объясняется различиями в методологических подходах к проведенным исследованиям [44].

Основные признаки ДПС, которые указывают на их тесную клинико-патогенетическую связь с мигренью [17, 30, 34, 57]:

- 1) симптомы, встречающиеся при ДПС, отмечаются у пациентов старшего возраста до, во время или сразу после мигренозного приступа;
- 2) периодичность и повторяемость развития стереотипного симптомокомплекса при ДПС, относительно быстрое и спонтанное прекращение клинических проявлений, нормализация самочувствия ребенка в межприступном периоде, отсутствие формирования стойких неврологических нарушений;
- 3) у 30–80 % детей с ДПС семейный анамнез отягощен по мигрени;
- 4) известны случаи, когда у детей в одной семье встречались различные формы ДПС, тогда как у других детей — типичные мигренозные головные боли;
- 5) по мере взросления ребенка нередко происходит трансформация одной формы ДПС в другую с последующим формированием в старшем возрасте мигрени, вероятность развития которой в зависимости от формы ДПС составляет 30–80 %;
- 6) отсутствие отклонений по данным лабораторных и инструментальных методов обследования у пациентов с ДПС и мигренью;
- 7) эффективность в некоторых случаях при ДПС антимигренозной терапии;

8) описаны семейные случаи гемиплегической мигрени, доброкачественного пароксизмального тортиколлеса и головокружения, обусловленные мутацией гена *CACNA1A*.

Корректная диагностика ДПС нередко сложна, что обусловлено рядом объективных и субъективных причин. По некоторым данным, проходит от 3 до 5 лет с момента появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза [30, 44]. Недостаточная осведомленность специалистов о существовании данных состояний, относительная редкость их встречаемости и клинический полиморфизм могут быть причиной повторных госпитализаций, проведения многочисленных обследований, включая инвазивные, ошибочной диагностики иных состояний, проведения патогенетически необоснованной терапии, — все это вызывает чрезмерную тревогу родителей и в конечном итоге снижает качество жизни ребенка [16].

Учет семейного анамнеза по мигрени, оценка неврологического и соматического статуса в межприступном периоде, особенности клинического течения, динамическое наблюдение, исключение ряда врожденных или приобретенных заболеваний позволяют предполагать наличие у ребенка той или иной формы ДПС. Принято считать, что периодические синдромы поражают изначально неврологически здоровых детей [17, 57]. Тем не менее в последние годы описаны случаи развития состояний у пациентов с детским церебральным параличом и генетическими синдромами [12, 13]. Безусловно, диагностика ДПС в этих случаях крайне сложна и ответственна [44]. Мы наблюдали 2 детей с недифференцированной непрогрессирующей энцефалопатией (интеллектуальные и моторные нарушения), которым на основании предлагаемых критериев ретроспективно через несколько лет после дебюта пароксизмальных состояний был установлен диагноз одной из форм ДПС (синдром циклической рвоты и пароксизмальный тортиколлис).

В дифференциально-диагностический круг ДПС в первую очередь входят объемные внутричерепные образования, эпилепсия, острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, врожденные метаболические и митохондриальные заболевания, интоксикации, психогенно обусловленные состояния, некоторые хирургические, соматические и эндокринные расстройства [24, 30, 35, 57].

Представляем обзор основных форм ДПС, включенных в ICHD III (2013), и некоторых «новых» рассматриваемых форм, их клинко-патогенетические взаимоотношения с мигренью, особенности тактики обследования, дифференциального диагноза, лечения и прогноза. ДПС рассматриваются в хронологическом порядке (в соответствии с возрастом максимального дебюта и клинической манифестации).

### Доброкачественный младенческий пароксизмальный тортиколлис

Доброкачественный младенческий пароксизмальный тортиколлис (ДМПТ) («кривошея»), описанный С. Snyder (1969), — редкое неэпилептическое пароксизмальное расстройство у детей 1-го года жизни, характеризующееся повторными эпизодами непроизвольного наклона головы в сторону и удержанием на некоторое время данной позы. По некоторым данным, состояние встречается у 1 из 500 детей раннего возраста, в 3 раза чаще у девочек [15, 42]. Тем не менее истинная частота встречаемости ДМПТ не установлена. В литературе в основном приводятся описания единичных случаев [25, 29, 58]. N. Rosman и соавт. (2009) представили собственное наблюдение 10 новых случаев и провели обзор англоязычной литературы 103 наблюдений необычного пароксизмального феномена [43].

Пик дебюта приходится на возраст 4–8 мес, однако имеются наблюдения манифестации в первые 2 мес жизни и вплоть до 3 лет [18, 24]. Описаны семейные случаи пароксизмального состояния. Близкородственный анамнез по мигрени у детей с ДМПТ отмечают в 30–60 % случаев [20, 43, 55].

Пароксизмы «кривошеи» (тортиколлеса), которым иногда сопутствуют другие установочные мышечнотонические позы туловища и конечностей, возникают у младенцев спонтанно и неожиданно, без предшествующих провоцирующих факторов, с тенденцией развития «шейных дистоний» после сна, что иногда ошибочно интерпретируется как позиционный ротационный подвывих атланта-окципитального сочленения [7, 26]. Клинической особенностью пароксизма является непроизвольный наклон и поворот головы в одну сторону с удержанием некоторое время соответствующей позы. При этом уплотнения и болезненности при пальпации грудино-ключично-сосцевидной и затылочных мышц не отмечается, также отсутствуют ограничения пассивных движений в шейном отделе позвоночника [25]. В некоторых случаях пароксизму сопутствуют «глазные» феномены (тоническое заведение глаз, нистагм, мигательные движения, птоз, мидриаз). Иногда отмечаются атаксия и даже преходящая слабость руки на ипсилатеральной стороне [11, 14, 15]. Пароксизмальный тортиколлис часто сопровождается вегетовисцеральными и поведенческими симптомами (бледность, рвота, анорексия, слезотечение, потливость, фотофобия, беспокойство, сонливость). Принципиально, что сознание у ребенка в момент дистонического эпизода не нарушается [2, 18, 48]. Сохранение установочной позы головы и шеи продолжается от десятков секунд или минут до нескольких часов и даже нескольких суток [15, 18]. В этой связи P. Drigo и соавт. (2000) выделяют при ДМПТ 2 типа клинических проявлений тортиколлеса: «пароксизмальный» продолжительностью несколько секунд или минут,

часто сопровождающийся «глазными феноменами», и «периодический» длительностью несколько часов или суток, которому обычно сопутствуют соматовегетативные симптомы. В активной фазе пароксизмы у детей развиваются достаточно часто — еженедельно или ежемесячно. При «пароксизмальном» варианте приступы могут быть ежедневными, складываясь в кластерные атаки. Сторона, в которую происходит наклон головы, от приступа к приступу может меняться. По мере взросления ребенка дистонические эпизоды становятся реже и через несколько месяцев они спонтанно прекращаются (к 4–5 годам — во всех случаях) [25, 34]. Примерно в эти же сроки приступы ДМПТ у 30–40 % пациентов трансформируются в другие формы периодических синдромов, чаще в «доброкачественное головокружение». У подростков в половине всех случаев ДМПТ с дебютом в детском возрасте формируется мигрень [17, 24, 35, 57].

Механизмы развития ДМПТ в настоящее время неизвестны. Рассматривались гипотезы функционального нарушения на уровне периферического отдела вестибулярного аппарата (лабиринтит) [22, 48] либо центральных вестибуло-мозжечковых связей [18]. Имеются предположения, что ДМПТ вызван генетически обусловленной «функциональной незрелостью» нейротрансмиттерных систем [7]. В последние годы популярна гипотеза, рассматривающая ДМПТ как «нейрональную каналопатию» [2, 57, 58]. Это утверждение основано на том факте, что у части детей с пароксизмальным тортиколлисом выявлены мутации в генах *CACNA1* и *PRRT2*, которые также идентифицированы при гемиплегической мигрени, эпизодической атаксии, пароксизмальной кинезигенной дистонии [25, 47, 54].

Сам по себе тортиколлис — неспецифический клинический симптом, встречающийся у детей при различных состояниях и заболеваниях. Для исключения объемного образования в задней черепной ямке или структурных изменений в шейном отделе позвоночника и спинного мозга необходимы компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенологическое обследование. При «пароксизмальном» течении ДМПТ исключают эпилепсию. В редких случаях целесообразно проведение оториноларингологического, офтальмологического и гастроэнтерологического обследований. Развитие у здоровых детей на 1-м году жизни спонтанного повторяющегося тортиколлиса, часто встречающийся при этом семейный анамнез по мигрени, отсутствие неврологических симптомов в межприступном периоде и исключение «органической» основы позволяют предполагать наличие ДМПТ [39, 43, 49].

Прогноз у детей с ДМПТ благоприятный. Дистонические «шейные атаки» прекращаются к 2–5 годам жизни. Однако у 30–60 % пациентов в подростковом

возрасте формируется мигрень. При корректной диагностике состояния медикаментозного, физиотерапевтического и ортопедического лечения не требуется [15, 26, 36, 43]. В остром периоде при наличии у ребенка выраженного болевого синдрома, чрезмерного беспокойства или рвоты используют симптоматическую терапию. Методы профилактики развития мигрени не разработаны [44].

В 2015–2016 гг. мы наблюдали и диагностировали 3 случая ДМПТ с «пароксизмальным» течением. В 2 из них дебют пришелся на возраст 5 и 8 мес, в 1 — на 2 года. У детей отмечались эпизоды кратковременных (5–40 с) шейных дистоний (тортиколлиса), складывавшиеся в кластерные атаки, т. е. повторявшиеся в течение 3–8 сут с интервалом от 5–20 мин до 1–4 ч, прекращающиеся во сне. Пароксизмы сопровождались вегетовисцеральными симптомами (бледность, периоральный цианоз, срыгивания, потливость), нарушением общего самочувствия, беспокойством и плачем, глазными феноменами (тоническое заведение глаз вниз или в сторону), у 1 ребенка в момент приступа отмечалась атаксия. В межприступном периоде состояние детей полностью восстанавливалось. Симптоматическая терапия не дала положительного результата. Пароксизмы как начинались, так и прекратились спонтанно. Близкородственный анамнез по мигрени был отягощен у всех детей. Эпилепсия и другие возможные причины развития острого, «пароксизмального» тортиколлиса были исключены.

#### Доброкачественное пароксизмальное головокружение у детей

Доброкачественное пароксизмальное головокружение (ДПГ), описанное L. Basser (1964), представляет собой периодически повторяющиеся относительно кратковременные эпизоды неожиданно наступающих нарушений равновесия, атаксии, головокружения, сопровождающиеся вегетативными и неврологическими симптомами с нормализацией состояния по окончании пароксизма.

ДПГ встречается у 1,8–2,6 % детей первых лет жизни, в равных пропорциях у мальчиков и девочек, в возрасте 4 мес — 8 лет (максимально в 2–4 года) [5, 20, 33, 35]. E. Vatu и соавт. (2015) при ретроспективном анализе данных 100 детей, получавших лечение в неврологической клинике с жалобами на головокружение, в 39 % случаев диагностировали ДПГ.

В типичных случаях пароксизм головокружения начинается внезапно, всегда в бодрствовании, при общем благополучии, у неврологически и соматически здоровых детей. Триггерными факторами могут быть переутомление, стресс, езда в автомобиле, качание на качелях или легкая травма головы [35]. Ребенок в момент приступа резко теряет равновесие и координацию движений, появляется шаткость походки, при этом он

часто плачет, дезориентирован, пытается схватиться за опору или принять удобную позу. Иногда отмечаются падения, что может напоминать синкоп или эпилептический приступ. Однако при этом отсутствуют утрата сознания, нарушение дыхания и конвульсии. В различных комбинациях атактического пароксизма часто сопутствуют вегетативные симптомы. В некоторых случаях отмечаются рвота, анизокория, нистагм или дискоординированные движения глаз и даже транзиторная слабость в руке. Дети старшего возраста могут жаловаться на головную боль, головокружение, ухудшение зрения, тошноту, боли в животе [17].

Пароксизмы, как правило, кратковременны, длительностью десятки секунд или минут, реже часы или сутки. Описаны приступы продолжительностью до 7 дней либо повторяющиеся в течение суток кластерные атаки. Эпизод «головокружения» прекращается так же внезапно, как и начинается, предшествующая симптоматика исчезает, и состояние ребенка быстро нормализуется [33]. В активной клинической фазе частота эпизодов варьирует от ежедневных до единичных в год. Окончательное прекращение приступов отмечается через несколько месяцев или лет после дебюта, но всегда к 5–6 годам [21, 38]. Тем не менее редкие «пароксизмы головокружения» могут встречаться у детей после 10 лет и даже у взрослых [33].

Лабораторные и инструментальные методы обследования не выявляют специфических отклонений. Проведение МРТ и электроэнцефалографии необходимо при подозрении на черепно-мозговую травму, интракраниальные новообразования, эпилепсию. Ликворологическое исследование исключает нейроинфекцию. При затянувшемся пароксизме целесообразно выполнить токсикологические исследования. В дифференциально-диагностический круг ДПГ также входят острые нарушения мозгового кровообращения, метаболические и отолитические расстройства [10].

Механизмы развития ДПГ в настоящее время неизвестны. Близкородственный анамнез по мигрени составляет 36–62 % [9]. Описаны семейные случаи ДПГ, пароксизмального тортиколлиса и гемиплегической мигрени, обусловленные мутацией в гене *SACNA1*, что отчасти подтверждает гипотезу «каналопатий». В связи с этим данные состояния рассматривают как возрастзависимый «мигренозный спектр» различных клинических фенотипов единого генотипа [25, 33, 47]. Другие авторы полагают, что развитие ДПГ обусловлено транзиторной ишемией вестибулярных ядер ствола мозга, аналогично тому, что происходит при базилярной мигрени [40].

Прогноз у детей с ДПГ благоприятный, по прошествии некоторого времени наступает спонтанная ремиссия приступов. Встречаются случаи

трансформации в другие формы периодических синдромов. Вероятность развития в подростковом возрасте мигрени достигает 21–100 % [33, 39]. В этой связи U. Lindskog и соавт. (1999) выделяют 2 формы ДПГ [38]. Первая, связанная с семейным анамнезом мигрени, по мнению авторов, является ранним предшественником заболевания у детей. Другая, не соотносящаяся с семейными случаями и развитием мигрени, по терминологии автора есть «истинное ДПГ». В. Krams и соавт. (2010) высказывают схожую точку зрения, однако подчеркивают, что в раннем возрасте кардинальных различий между 2 формами не существует [33]. В настоящее время это разделение считается условным, не определяющим прогноз [44, 49]. В ряде наблюдений показано, что пароксизмальное головокружение у детей является предшественником базилярной мигрени [34]. С учетом «доброкачественности» приступов головокружения, спонтанного их прекращения, в случае корректной диагностики специфического лечения не требуется. В остром периоде по показаниям проводится симптоматическая терапия (седативная, противорвотная, анальгезирующая). Методов профилактики развития в последующем мигрени не существует.

Мы в течение нескольких лет наблюдали и проследили исходы у 5 детей с ДПГ. Средний возраст дебюта характерных клинических проявлений составил 4 года 3 мес (11 мес – 6 лет). Только у 2 детей отмечался отягощенный семейный анамнез по мигрени. В среднем пароксизмы продолжались 18 мес (6 мес – 3 года) с последующей спонтанной ремиссией. У 1 ребенка с частыми и затяжными пароксизмами профилактически с некоторым успехом применяли суматриптан (амигренин). Мигрень к 6–11 годам жизни развилась у 3 детей.

#### **Рекуррентные гастроинтестинальные расстройства у детей**

В последней редакции ICHD III (2013) циклические рвоты и абдоминальная мигрень (АМ) в связи с клинико-патогенетической близостью объединены в понятие «рекуррентные гастроинтестинальные расстройства». Тем не менее при этих состояниях имеется ряд существенных различий [6, 41, 49].

#### **Синдром циклической рвоты**

Феномен циклической рвоты – пароксизмальное состояние у детей, характеризующееся повторными, спонтанно начинающимися вне связи с «органической» соматоневрологической патологией приступами продолжительных и изнуряющих рвот, сопровождающимися вегетовисцеральными и психоэмоциональными нарушениями с нормализацией самочувствия в межприступном периоде. В научной литературе первое описание «рекуррентной циклической

рвоты у детей» было представлено более 200 лет назад V. Haberden (1806) (цит. по J.C. Cuvellier и A. Lepine, 2010 [17]). В отечественной педиатрии состояние давно известно как «ацетонемические рвоты в структуре нейроартритического диатеза» [3].

Описания случаев синдрома циклической рвоты (СЦР) представлены из всех регионов мира, с некоторым преобладанием у девочек [37]. Циклические рвоты отмечаются у 0,04–1,90 % детей и являются 2-й по частоте причиной рекуррентных рвот в педиатрической популяции после гастроэзофагеального рефлюкса [6, 41]. Семейный анамнез по мигрени встречается у 67–82 % детей с СЦР [36, 43]. Дебют приходится на дошкольный возраст (максимально в 4–5 лет). Однако описаны наблюдения случаев СЦР у детей на 1-м году жизни и у пожилых пациентов [4].

Клинические проявления СЦР стереотипны. Выделяют 4 последовательно сменяющие друг друга стадии, учет которых помогает дифференцировать данный синдром от схожих состояний: 1) продромальная стадия; 2) период интенсивной рвоты; 3) стадия восстановления; 4) межприступный период. Эпизоды рвоты у детей при СЦР имеют тенденцию к началу в утренние часы, после сна. Иногда провоцирующими факторами выступают стресс, переутомление, физическая нагрузка, длительная экспозиция мерцающего света, нарушение диеты, острая респираторная вирусная инфекция. В продромальном периоде, который длится 1–2 ч, у ребенка ухудшается общее самочувствие, снижается двигательная и эмоциональная активность, характерны раздражительность или, наоборот, сонливость, разнообразная вегетативная симптоматика, субфебрилитет, иногда ребенок указывает на тошноту, боли в животе или головную боль. Следующая стадия «интенсивных рвот» длится несколько часов или суток, при этом рвота повторяется каждые 10–30 мин. В отличие от кишечных инфекций значимого нарушения стула и лихорадки не отмечается. В стадии восстановления происходит постепенное прекращение эпизодов рвоты, улучшаются аппетит и общее самочувствие. Наконец, в межприступном периоде состояние ребенка полностью нормализуется [17, 24, 49]. Совокупная продолжительность эпизода СЦР составляет от 2 ч до 10 дней (в среднем 24–48 ч), их частота в активном периоде достигает 3–12 и более пароксизмов в год. По мере взросления ребенка приступы урежаются и к 7–10 годам прекращаются. Вероятность развития мигрени до 18 лет составляет 65–75 % [5, 19, 37].

СЦР – диагноз исключения. Ряд соматических, инфекционных, токсико-метаболических, хирургических и неврологических заболеваний могут маскироваться под это состояние. Проведение МРТ, особенно в дебюте заболевания, необходимо при подозрении на черепно-мозговую травму или объемный

внутричерепной процесс. Исследование ликвора исключает нейроинфекцию. На практике детям чаще требуется гастроэнтерологическое или токсикологическое обследование [6, 41]. Учет семейного анамнеза, исключение соматоневрологической патологии, стереотипность и этапность разворачивания пароксизма и динамическое наблюдение позволяют предполагать наличие у ребенка данного состояния [49, 57].

В остром периоде проводят симптоматическое лечение (регидратация, противорвотные, седативные средства). Имеются сообщения об эффективности суматриптана и внутривенного введения препаратов вальпроевой кислоты для прерывания или сокращения продолжительности приступа рвоты. Для профилактики развития повторных приступов иногда используют антиэпилептические препараты (вальпроат, топирамат), бета-блокаторы (пропранолол), антидепрессанты (амитриптилин), блокаторы кальциевых каналов (верапамил), рибофлавин [28, 30, 35, 57].

#### Абдоминальная мигрень

АМ – пароксизмальное состояние, возникающее у детей школьного возраста, характеризующееся эпизодически повторяющимися, внезапно наступающими и также неожиданно прерывающимися затяжными приступами интенсивных болей в животе, которым сопутствуют вегетовисцеральные и психоэмоциональные расстройства. Принципиально, что абдоминальные боли в этих случаях не обусловлены соматической, инфекционно-воспалительной или хирургической патологией [6, 9, 16].

Первое упоминание о взаимосвязи между «рекуррентными идиопатическими абдоминальными кризами у детей» и последующим развитием мигрени принадлежит J. Buchman (1921) (цит. по J.C. Cuvellier и A. Lepine, 2010 [17]). До настоящего времени АМ остается спорной клинической единицей, тем не менее она включена в ICHD III (2013) в раздел ДПС. АМ встречается у 2,4–4,1 % детей и, безусловно, должна рассматриваться как одна из возможных причин хронических, рекуррентных болей в животе у детей [6, 34]. Дебют АМ приходится на 6–8 лет с пиком клинической манифестации в 10 лет, с некоторым преобладанием у девочек [23, 45]. Исследования L. Carson и соавт. (2011) показали, что семейный анамнез по мигрени отмечается более чем в 50 % случаев [16].

Абдоминальный болевой приступ начинается у ребенка неожиданно, иногда провоцируется стрессом, физической нагрузкой, инфекцией, переохлаждением, нарушением диеты. Болевой синдром носит интенсивный давящий, значительно реже спазматический характер, максимально локализуясь по средней линии живота в области пупка. Болевому синдрому нередко сопутствуют вегетативные и психоэмоциональные расстройства, анорексия, головная боль, тошнота и рвота,

однако их интенсивность менее выражена, чем при СЦР. В некоторых случаях дети отмечают сужение полей или нарушение остроты зрения. Болевой пароксизм продолжается несколько часов, реже суток, и спонтанно прерывается. По окончании эпизода самочувствие ребенка полностью нормализуется [6, 16]. Дифференцировать АМ в первую очередь необходимо с гастроэнтерологической, урологической и хирургической патологией.

F. Dignan и соавт. (2001) проследили многолетний катмнез у 54 детей с АМ. При этом в 61 % случаев отмечалось спонтанное исчезновение абдоминальных кризов в течение 3–5 лет, однако у ряда пациентов пароксизмы болей в животе сохранялись вплоть до взрослого состояния. В этом же исследовании до 20-летнего возраста у 70 % больных произошла трансформация АМ в типичную мигрень [19].

Лечение АМ носит симптоматический характер. Нестероидные анальгетики, как правило, не приводят к ожидаемому результату. Имеются единичные сообщения об эффективности суматриптана или внутривенного введения вальпроатов для купирования затяжного «абдоминального болевого криза», что указывает на клинкопатогенетическое родство АМ и мигрени [16, 34, 50].

Механизмы развития рекуррентных гастроинтестинальных расстройств у детей (циклические рвоты и АМ) во многом неизвестны. Основная гипотеза, рассматриваемая в настоящее время, основана на том факте, что нервная система и желудочно-кишечный тракт происходят из одной эмбриональной ткани, при этом и центральная, и энтеральная (вегетативная) нервные системы тесно связаны между собой, и оказывают непосредственное влияние друг на друга. Предполагается, что в ответ на явные или не столь явные триггеры происходит «возбуждение» центральной нервной системы, высвобождение нейропептидов, нейротрансмиттеров, включаются нейрогуморальные и эндокринные механизмы, что в случае генетической предрасположенности приводит к дисрегуляции гастроинтестинальной системы [4, 9, 49].

#### **Другие варианты детских периодических синдромов**

Вышеописанные клинические синдромы в настоящее время общепризнанны и рассматриваются как эквиваленты или предшественники развития у детей мигрени. В последние годы в литературе представлены описания еще ряда состояний, которые, по мнению авторов, могут быть отнесены к вариантам мигрени у детей (см. табл. 2). Накопление клинко-эпидемиологических данных, вероятно, позволит в дальнейшем включить некоторые из них в соответствующий классификационный раздел [10, 24, 32, 36, 49].

#### **Абдоминальные младенческие колики**

M. Jan и A. Al-Buhairi (2001) одними из первых обратили внимание на возможную клинко-пато-

генетическую взаимосвязь между абдоминальными коликами у детей первых месяцев жизни и мигренью у взрослых [31]. Согласно критериям, предложенным M. Wessel и соавт. (1954), к абдоминальным младенческим коликам (АМК) относят случаи беспричинного крика и немотивированного беспокойства ребенка, продолжающиеся в совокупности более 3 ч в сутки, в течение 3 и более дней в неделю и повторяющиеся как минимум 3 нед, при условии сбалансированного питания и отсутствия каких-либо заболеваний [56]. На основании этих критериев считается, что колики встречаются у 5–20 % детей первых 2–3 мес жизни [35, 49].

Несмотря на то, что «младенческие колики» — давно известное и широко употребляемое в педиатрической практике понятие, механизмы развития этих состояний до сих пор остаются предметом дискуссий. Безоговорочное отнесение АМК исключительно к болевому спазму кишечника у ребенка, вызванным избыточным газообразованием, нарушением диеты, дисбиозом кишечника и т. п., — в большей степени исторически сложившееся представление, нежели научно доказанный факт [23]. Исследования показали, что целый ряд случаев младенческих колик могут быть отнесены к самым ранним эквивалентам мигрени [35, 49]. Например, A. Gelfand и соавт. (2012) отметили, что у младенцев, матери которых страдают мигренью, статистически достоверно чаще отмечаются колики, чем у детей контрольной группы [23]. M. Jan и A. Al-Buhairi (2001), а также S. Romanello и соавт. (2013) при анализе, основанном на анкетировании родителей, показали, что у подростков с мигренью значительно чаще в младенчестве встречались колики, нежели в целом в педиатрической популяции [31, 42]. Авторы пришли к выводу, что 20–30 % случаев АМК могут быть в той или иной степени соотнесены с эквивалентами мигрени. Однако эти исследования малочисленны и требуют дальнейшего подтверждения, накопления клинического материала и проведения многолетних проспективных наблюдений [35].

Приверженцы взглядов на АМК как на вариант ДПС высказывают гипотезу, что патогенетические механизмы в этих случаях схожи с АМ [49]. Кроме того, беспричинное беспокойство младенца чаще начинается во 2-й половине дня, ближе к вечеру, когда усиливается ваготоническое влияние [35]. С другой стороны, M. Jan и A. Al-Buhairi (2001) полагают, что немотивированные крики ребенка связаны не с «кишечным фактором», а обусловлены «раздражением» центральной нервной системы аналогично тому, что происходит при мигрени [31]. В этой связи авторы считают, что корректнее употреблять термин, предложенный еще M. Wessel и соавт. (1954), — «пароксизмы раздражительности младенцев» [56].

АМК — диагноз исключения. Дифференциальная диагностика проводится не только с соматическими и хирургическими заболеваниями, но и с некоторыми urgentными неврологическими состояниями (нейроинфекция, опухоль, черепно-мозговая травма, геморрагический инсульт, окклюзионная гидроцефалия). Сами по себе АМК — доброкачественный феномен, спонтанное прекращение пароксизмов в большинстве случаев отмечается к 3–4 мес. Тем не менее многодневные крики и беспокойство младенца могут вызвать хронический стресс у эмоционально неустойчивых родителей и, соответственно, быть потенциальной причиной развития такого грозного и инвалидизирующего состояния у ребенка, как “shaken baby syndrome” («синдром встряски младенца») [35]. К сожалению, мы были свидетелями 2 таких случаев.

### Синдром циклической рвоты плюс

Принято считать, что СЦР встречается у изначально неврологически и соматически здоровых детей. Тем не менее R. Boles и соавт. (2003) описали группу детей раннего возраста с непрогрессирующими неврологическими заболеваниями, у которых отмечались идентичные СЦР повторяющиеся эпизоды рвоты, не обусловленные соматической или хирургической патологией. Авторы предложили для этих случаев использовать дефиницию «СЦР плюс», полагая, что это самостоятельная клиническая единица среди ДПС, в основе которой лежат иные патогенетические механизмы, нежели при классическом варианте. В этой связи рассматривается гипотеза, что причиной таких состояний могут быть врожденные митохондриальные или метаболические нарушения [12, 55]. Однако безоговорочное отнесение их к периодическим синдромам, т. е. к эквивалентам мигрени, весьма спорно [36].

### Синдромы «оглушенного состояния» (confusional migraine) и «Алисы в стране чудес»

Это редкие пароксизмальные феномены у детей школьного возраста (6–12 лет), которые отмечаются

как в структуре мигренозной ауры, так и при отсутствии у детей типичной мигрени [44]. Пароксизмы представляют собой относительно кратковременные (минуты, реже часы) необычные зрительные и психо-сенсорные иллюзии и ощущения. В момент приступа утрата сознания и другие вегетовисцеральные феномены отсутствуют. Головная боль если и встречается, то, как правило, не носит специфического мигренозного характера [24, 36].

Дети, пережившие состояние «синдрома Алисы», описывают появление у них необычных зрительных иллюзий и ощущений — уменьшение или увеличение (микро-, макроскопия), удаление (телеопсия), искажение (метаморфопсия) наблюдаемого объекта, при этом некоторые дети жалуются на зрительные галлюцинации (всполохи яркого света, движущиеся точки, цвета радуги и т. п.) [10, 44].

При синдроме «оглушенного состояния» (confusional migraine) у ребенка отмечаются неожиданно наступающие эпизоды изменения восприятия окружающего, чувство замедления течения времени, непонимания целесообразности происходящего вокруг, дезориентация в пространстве и времени, ощущение приглушенности звуков. Иногда отмечаются сужение полей зрения или периоральные парестезии. Некоторые дети указывают, что в этот момент «находятся как бы вне происходящих вокруг них событий и видят все со стороны». Двигательная и эмоциональная активность ребенка нередко замедляется, затрудняется активный речевой и игровой контакт. Принципиально важно, что сознание при этом всегда сохранено и постприступная амнезия отсутствует. Однако некоторые дети, особенно младшего возраста, не могут четко описать, что с ними происходило [36, 44].

Безусловно, что и в первом случае («синдром Алисы»), и во втором (confusional migraine) требуется исключение эпилепсии, черепно-мозговой травмы, интоксикаций, в том числе токсикомании, гипервентиляционного синдрома, психолого-психиатрических расстройств [49].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Детская неврология. Клинические рекомендации. Выпуск 1. Под ред. В.И. Гузевой. М.: Специальное издательство медицинских книг, 2015. 327 с. [Children's neurology. Clinical recommendations. Issue 1. Ed. by V.I. Guzeva. Moscow: Spetsial'noe izdatel'stvo meditsinskikh knig, 2015. 327 p. (In Russ.).]
2. Дифференциальный диагноз эпилепсии. Под ред. Е.Д. Белоусовой, А.Ю. Ермакова. М.: Пульс, 2007. 363 с. [Differential diagnosis of epilepsy. Ed. by E.D. Belousova, A.Yu. Ermakov. Moscow: Pul's, 2007. 363 p. (In Russ.).]
3. Маслов М.С. Лекции по факультетской педиатрии, читанные в Ленинградском педиатрическом медицинском институте в 1958/59 учебном году. Л.: Медгиз, 1960. 203 с. [Maslov M.S. Lectures in faculty pediatrics, read in Leningrad Pediatric Medical Institute in 1958/59. Leningrad: Medgiz, 1960. 203 p. (In Russ.).]
4. Abell T., Adams K., Boles R. et al. Cyclic vomiting syndrome in adults. Neurogastroenterol Motil 2008;20(4):269–84. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01113.x. PMID: 18371009.
5. Abu-Arafeh I., Russel G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: A population-based study. Cephalalgia 1995;15(1):22–5. PMID: 7758093.
6. Abu-Arafeh I. Long term follow up of children with recurrent abdominal pain. Definition

of recurrent abdominal pain was not applied. *BMJ* 1998;317(7159):682–3. PMID: 9728012.

7. Aker P., Cassidy J. Torticollis in infants and children: a report of three cases. *The Journals of the CCA* 1990;34(1):13–9.

8. Arruda M., Guidetti V., Galli F. et al. Childhood periodic syndromes: a population-based study. *Pediatr Neurol* 2010;43(6):420–4. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.06.016. PMID: 21093733.

9. Al-Twaijiri W., Shevell M. Pediatric migraine equivalents: occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol* 2002;26(5):365–8. PMID: 12057796.

10. Babineau S., Green M. Headaches in children. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18(4):853–68. DOI: 10.1212/01.CON.0000418647.77773.4e. PMID: 22868546.

11. Balslev T., Flarup M., Ostergaard J., Haslam R. Benign paroxysmal torticollis. Recurrent involuntary twisting of the head in infants and young children. *Ugeskr Laeger* 1998;160(37):5365–7. PMID: 9748864.

12. Boles R., Adams K., Ito M., Li B.K. Maternal inheritance in cyclic vomiting syndrome with neuromuscular disease. *Am J Med Genet A* 2003;120A(4):474–82. DOI: 10.1002/ajmg.a.20126. PMID: 12884425.

13. Boles R., Powers A., Adams K. Cyclic vomiting syndrome plus. *J Child Neurol* 2006;21(3):182–8. PMID: 16901417.

14. Bratt H., Menelaus M. Benign paroxysmal torticollis of infancy. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(3):449–51. PMID: 1587900.

15. Campos-Castello J. Benign paroxysmal torticollis of infancy. *Orphanet* 2007. URL: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Exp=71518](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Exp=71518) (last accessed date: 31 Oct 2016).

16. Carson L., Lewis D., Tsou M. et al. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache* 2011;51(5):707–12. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01855.x. PMID: 21395574.

17. Cuvellier J.C., Lepine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol* 2010;42(1):1–11. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.07.001. PMID: 20004856.

18. Deonna T., Martin D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Arch Dis Child* 1981;56(12):956–9. PMID: 7332343.

19. Dignan F., Abu-Arafeh I., Russell G. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child* 2001;84(5):415–8. PMID: 11316687.

20. Drigo P., Carli G., Laverda A. Benign paroxysmal torticollis of infancy. *Brain Dev* 2000;22(3):169–72. PMID: 10814899.

21. Drigo P., Carli G., Laverda A. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev* 2001;23(1):38–41. PMID: 11226728.

22. Eviatar L. Benign paroxysmal torticollis. *Pediatr Neurol* 1994;11(1):72. PMID: 7986299.

23. Gelfand A., Thomas K., Goadsby P. Before the headache: Infant colic as an early life expression of migraine. *Neurology* 2012;79(13):1392–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31826c1b7b. PMID: 22972642.

24. Gelfand A. Migraine and childhood periodic syndromes in children and adolescents. *Curr Opin Neurol* 2013;26(3):262–8. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32836085c7. PMID: 23549418.

25. Giffin N., Benton S., Goadsby P. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(7):490–3. PMID: 12162387.

26. Hanukoglu A., Somekh E., Fried D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Clin Pediatr (Phila)* 1984;23(5):272–4. PMID: 6705434.

27. Hershey A. Pediatric headache: update on recent research. *Headache* 2012;52(2):327–32. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.02085.x. PMID: 22288386.

28. Hikita T., Kodama H., Nakamoto N. et al. Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using valproate. *Brain Dev* 2009;31(6):411–3. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.07.005. PMID: 18752910.

29. Ishida T., Hattori S., Ueda T., Nanba H. Benign paroxysmal torticollis in infancy: case report. *Ho To Hattatsu* 1990;22(3):274–8. PMID: 2363965.

30. Jacobs H., Gladstein J. Pediatric headache: a clinical review. *Headache* 2012;52(2):333–9. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.02086.x. PMID: 22288433.

31. Jan M., Al-Buhairi A. Is infantile colic a migraine-related phenomenon? *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40(5):295–7. PMID: 11388683.

32. John B., Klemm E., Haverkamp F. Evidence for altered basal ganglia and cortical functions in transient idiopathic dystonia. *J Child Neurol* 2000;15(12):820–2. PMID: 11198500.

33. Krams B., Echenne B., Leydet J. et al. Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome. *Cephalalgia* 2010;31(4):439–43. DOI: 10.1177/0333102410382797. PMID: 20851837.

34. Lanzi G., Zambrino C., Balottin U. et al. Periodic syndrome and migraine in children and adolescents. *Ital J Neurol Sci* 1997;18(5):283–8.

35. Lebron D., Vasconcelos E. The episodic syndromes that maybe associated with migraines. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23(1):6–10. DOI: 10.1016/j.spen.2016.01.003. PMID: 27017014.

36. Lewis D. Pediatric migraine. *Pediatr Rev* 2007;28(2):43–53. PMID: 17272520.

37. Li B.U., Balint J.P. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr* 2000;47:117–60. PMID: 10959442.

38. Lindskog U., Odqvist L., Noaksson L., Wallquist J. Benign paroxysmal vertigo in childhood: a long-term follow-up. *Headache* 1999;39(1):33–7. PMID: 15613192.

39. Marcelli V., Piazza F., Pisani F., Marciano E. Neuro-otological features of benign paroxysmal vertigo and benign paroxysmal positioning vertigo in children: a follow-up study. *Brain Dev* 2006;28(2):80–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2005.05.003. PMID: 16168599.

40. Perez Plasencia D., Mateos L., del Canizo Alvarez A. et al. Benign paroxysmal vertigo in childhood. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998;49(2):151–5. PMID: 9650315.

41. Prakash C., Staiano A., Rothbaum R., Clouse R. Similarities in cyclic vomiting syndrome across age groups. *Am J Gastroenterol* 2001;96(3):684–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03606.x. PMID: 11280534.

42. Romanello S., Spiri D., Marcuzzi E. et al. Association between childhood migraine and history of infantile colic. *JAMA* 2013;309(15):1607–12. DOI: 10.1001/jama.2013.747. PMID: 23592105.

43. Rosman N., Douglass L., Sharif U., Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis in infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol* 2009;24(2):155–60. DOI: 10.1177/0883073808322338. PMID: 19182151.

44. Rothner A., Parikh S. Migraine variants or episodic syndromes that may be associated with migraine and other unusual pediatric headache syndromes. *Headache* 2016;56(1):206–14. DOI: 10.1111/head.12750. PMID: 26790855.

45. Russell G., Abu-Arafeh I., Symon D. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Paediatr drugs* 2002;4(1):1–8. PMID: 11817981.

46. Saito Y., Fusayasu E., Iitsuka T. et al. Familial limb pain in childhood: unusual manifestation of migraine? *Brain Dev* 2006;28(10):660–2. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.04.009. PMID: 16765548.

47. Serra S., Fernandez-Castillo N., Macaya A. et al. The hemiplegic migraine-associated Y1245C mutation in CACNA1A results in a gain of channel function due to its effect on the voltage sensor and G-protein-mediated inhibition. *Pflugers Arch* 2009;458(3):489–502. DOI: 10.1007/s00424-009-0637-3. PMID: 19189122.

48. Snyder C. Paroxysmal torticollis in infancy. A possible form of labyrinthitis. *Am J Dis Child* 1969;117(4):458–60. PMID: 5773415.

49. Spiri D., Rinaldi V., Titomanlio L. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. *Ital J Pediatr* 2014;40:92–102. DOI: 10.1186/s13052-014-0092-4. PMID: 25928129.

50. Tan V., Sahami A., Peebles R., Shaw R. Abdominal migraine and treatment with intravenous valproic acid. *Psychosomatics* 2006;47(4):353–5. DOI: 10.1176/appi.psy.47.4.353. PMID: 16844896.

51. Tarantino S., Capuano A., Torriero R. et al. Migraine equivalents as part of migraine syndrome in children. *Pediatr Neurol*

- 2014;51(5):645–9.  
DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.018.  
PMID: 25155656.
52. Teixeira K., Montenegro M., Guerreiro M. Migraine equivalents in childhood. *J Child Neurol* 2014;29(10):1366–9.  
DOI: 10.1177/0883073813504459.  
PMID: 24092892.
53. The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edn (beta version). *Cephalalgia* 2013;33(9):629–808.  
DOI: 10.1177/0333102413485658.  
PMID: 23771276.
54. Vila-Pueyo M., Gene G., Flotats-Bastardes M. et al. A loss-of-function CACNA1A mutation causing benign paroxysmal torticollis of infancy. *Eur J Paediatr Neurol* 2014;18(3):430–3.  
DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.12.011.  
PMID: 24445160.
55. Wang Q., Ito M., Adams K. et al. Mitochondrial DNA control region sequence variation in migraine headache and cyclic vomiting syndrome. *Am J Med Genet A* 2004;131(1):50–8.  
DOI: 10.1002/ajmg.a.30323. PMID: 15368478.
56. Wessel M., Cobb J., Jackson E. et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. *Pediatrics* 1954;14(5):421–35. PMID: 13214956.
57. Winner P. Childhood periodic syndromes and migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9(3):197–201. PMID: 16157064.
58. Xiniias I., Agelakou V., Vrani O. et al. Benign paroxysmal torticollis in infancy: report of two cases and aspects of pathogenesis. *TIJM* 2008;1:36–9.

## Синдром Ретта: трудности диагностики (клинико-психопатологические аспекты)

Е.В. Малинина, И.В. Забозлаева

Кафедра психиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Контакты: Ирина Валентиновна Забозлаева [zabazl@mail.ru](mailto:zabazl@mail.ru)

Представлено описание редкого клинического случая атипичной формы синдрома Ретта у девочки-подростка. Особенность заболевания заключалась в позднем дебюте клинических симптомов (в возрасте 6 лет), когда появились аутистическое поведение и регресс в развитии, а также редкие стереотипные движения руками, с характерными изменениями на электроэнцефалограмме в виде доброкачественных эпилептиформных паттернов детства. В подростковом возрасте (в 12 лет) возникли эпизоды гипервентиляции и задержки дыхания, деформация спины, неадекватный смех и пронзительные крики. Методом прямого автоматического секвенирования в гене MECP2 (экзоны 1–4) была выявлена мутация в гетерозиготном состоянии (вариант с.674>G/N).

**Ключевые слова:** атипичная форма синдрома Ретта, аутистический регресс, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, прямое автоматическое секвенирование

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-49-56

### RETT SYNDROME: DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS (CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL ASPECTS)

E.V. Malinina, I.V. Zabozaeva

South Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Showed a rare case of atypical forms of Rett syndrome in girl adolescent. The peculiarity of the disease was in the late manifestation of clinical symptoms (6 years old), when there was autistic behavior and regression in development, as well as rare stereotypical hand movements, with characteristic changes in the EEG as benign epileptiform patterns of childhood. In adolescence (12 years) there were episodes of hyperventilation and arrest breathing, deformation of the back, inappropriate laughter and screams. Was found mutation in the heterozygous state (s.674>G/N) in the gene MECP2 (exons 1–4) by the method of direct automatic sequencing.

**Key words:** atypical form of Rett syndrome, autistic regression, benign epileptiform patterns of childhood, sequencing method

Синдром Ретта (RTT, MIM 312750) – орфанное прогрессирующее наследственное заболевание, обычно спорадическое, связанное с нарушением развития центральной нервной системы. Это самый распространенный и социально значимый генетический синдром, приводящий к регрессу психомоторного развития, аутизму и умственной отсталости у девочек и нередко – к развитию эпилепсии [4, 5, 13, 26, 38, 39, 40, 41].

Синдром Ретта представляет собой тяжелое наследственное заболевание, сопровождающееся нарушениями нервно-психического развития пациентов, с нормальным развитием до 6–18 мес и последующей утратой сформированных ранее навыков самообслуживания и целенаправленных движений рук, они замещаются стереотипными «моющими» движениями, сочетающимися с полной потерей речи. Распространенность составляет 1:10 000–1:15 000 среди лиц женского пола, у мальчиков встречается крайне редко [1, 4, 7, 39].

В 1988 г. Всемирная ассоциация по изучению синдрома Ретта сформулировала 9 обязательных диагностических критериев для выявления заболевания, 8 дополнительных и 7 исключаящих [14].

**Обязательные диагностические критерии синдрома Ретта:**

- 1) нормальное развитие в пренатальном и перинатальном периоде до начала заболевания;
- 2) нормальное психомоторное развитие в первые 6 мес жизни;
- 3) нормальная окружность головы при рождении;
- 4) уменьшение темпов роста головы между 5 мес и 4 годами;
- 5) потеря приобретенных навыков целенаправленных движений рук в возрасте 6–18 мес, связанная с нарушением коммуникативных навыков и социальной изоляцией;
- 6) выраженные нарушения формирования экспрессивной и рецептивной речи и наличие очевидного психомоторного регресса;

7) стереотипные движения рук (потирание, похлопывание, постукивание, сосание пальцев и др.), возникшие после утраты целенаправленных движений;

8) появление признаков апраксии и атаксии между 1 и 4 годами жизни;

9) установление предположительного диагноза между 2 и 5 годами жизни.

*Дополнительные диагностические критерии:*

1) дыхательные расстройства: периодические приступы апноэ во время бодрствования, гипервентиляция, форсированное изгнание воздуха и слюны;

2) судорожные приступы;

3) спастичность, часто сочетающаяся с дистонией и атрофией мышц;

4) периферические вазомоторные расстройства;

5) сколиоз;

6) задержка роста;

7) гипертрофичные маленькие ступни;

8) электроэнцефалографические изменения.

*Исключающие синдром Ретта диагностические критерии:*

1) внутриутробная задержка роста;

2) органомегалия или другие признаки болезней накопления;

3) ретинопатия или атрофия дисков зрительных нервов;

4) микроцефалия при рождении;

5) перинатально приобретенное повреждение мозга;

6) наличие идентифицированного метаболического или другого прогрессирующего неврологического заболевания;

7) приобретенные неврологические нарушения в результате тяжелой инфекции или черепно-мозговой травмы.

Случаи болезни, удовлетворяющие всем обязательным критериям, названы *классическими* и наблюдаются практически всегда у девочек [10, 29, 35, 36]. Однако женский пол не является обязательным критерием, поскольку это может в значительной степени дезориентировать врачей в ходе дифференциальной диагностики синдрома Ретта у мальчиков [34, 36]. Восемь дополнительных критериев обычно наблюдаются у больных синдромом Ретта, но ни один из них не представляется обязательным для постановки диагноза. Из исключаящих критериев достаточно одного, чтобы диагноз не был подтвержден [1].

В 1999 г. была определена генетическая причина болезни. Этиология синдрома Ретта связана с мутациями в гене *MECP2*, расположенном на длинном плече хромосомы X в участке Xq28 и кодирующем метил-СрG-связывающий белок 2 (MECP2), играющем ключевую роль в эпигенетической регуляции активности генов центральной нервной системы [4, 8, 15, 39].

Мутации гена *MECP2* выявляются у большинства (35–90 %) пациентов с клиническими признаками

классической формы синдрома Ретта и до 60 % лиц с атипичной клинической картиной данного синдрома [2, 26, 27, 30, 31, 35, 36]. Однако описаны случаи заболевания, при которых отмечается отсутствие мутаций гена *MECP2*, несмотря на полное соответствие диагностическим критериям синдрома Ретта [22, 27, 33].

Помимо гена *MECP2* у индивидуумов с атипичными формами синдрома Ретта выявлены мутации и в других генах: *FOXP1* (forkhead box protein G1), картированном в участке 14q12, *CDKL5* (cyclin-dependent kinase-like 5) в участке Xp22.13; субмикроскопические делеции в участке Xq28, затрагивающие ген *MECP2*, которые невозможно обнаружить только с использованием молекулярно-генетических методов для выявления внутригенных мутаций [3, 8, 9, 11, 12, 16, 21–24, 28, 40].

Известно, что многие изменения в последовательности расположения гена *MECP2* не могут рассматриваться как патогенные мутации, следовательно, их определение не является единственным и специфичным методом лабораторной диагностики синдрома Ретта. Исследования последних лет направлены на обнаружение биологических маркеров (молекулярных и цитогенетических), которые можно использовать в доклинической и пренатальной диагностике синдрома Ретта [7, 39].

Исследования генетических причин выявили, что не менее 25 % случаев синдрома Ретта, в которых не выявляются мутации гена *MECP2*, вызваны микроделециями в хромосомном участке Xq28. С помощью высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов (BAC-oligonucleotide array CGH) были обнаружены делеции в хромосомном участке Xq28, затрагивающие ген *MECP2*, которые были ассоциированы с более легким течением как классической, так и атипичной форм синдрома Ретта. С помощью технологии молекулярного кариотипирования (array CGH) было показано, что геномные делеции (хромосомные микроделеции), охватывающие участок хромосомы X в области гена *MECP2* (участок Xq28) и приводящие к полной делеции гена, этиологически и патогенетически могут быть связаны с фенотипом синдрома Ретта у девочек. Таким образом, во избежание ошибок при лабораторной диагностике клинически и генетически гетерогенного заболевания, связанного с аутистическими расстройствами, такого как синдром Ретта, необходимо комплексное использование различных молекулярно-генетических и постгеномных технологий, включая молекулярное кариотипирование (array CGH) [3, 4].

Помимо классического типа выделяют *атипичные формы* синдрома Ретта (atypical Rett syndrome, MIM 300672, 312750, 613454), установленные на базе диагностических критериев и связанные с различными мутациями. В. Hagberg выделяет «промежуточные», «стертые» формы синдрома Ретта [20]. Это случаи с ранним

(с первых месяцев жизни) или поздним (после 3 лет) началом заболевания. Атипичные случаи представляют собой психомоторные расстройства и характеризуются неполным соответствием всем обязательным критериям типичного синдрома Ретта. Они могут протекать как с более мягкой, так и с более выраженной клинической картиной. Характеризуются отклонениями в неврологическом развитии, которые с возрастом образуют картину, сходную с синдромом Ретта, с сохранением общей моторики, едва различимыми неврологическими аномалиями, в первую очередь мануальной апраксией; с задержкой речи и нарушением психического развития. Некоторые варианты синдрома Ретта ошибочно диагностируют как аутизм [19, 26].

Эпидемиология заболевания окончательно не установлена. По отдельным данным, вклад атипичных форм в общую эпидемиологическую картину синдрома Ретта составляет 11 %, а распространенность – примерно 1 случай на 45 тыс. населения [12, 26]. Среди наиболее частых вариантов синдрома Ретта превалирует вариант с сохраненной речью [42].

Диагноз основывается на диагностических критериях атипичной формы синдрома Ретта, разработанных в 1994 г. В. Hagberg. Атипичный случай должен отвечать по крайней мере 3 из 6 основных критериев и как минимум 5 из 11 дополнительных.

*Основные критерии:*

- 1) частичная или полная утрата навыков, связанных с тонкой моторикой, к позднему младенческому или раннему детскому возрасту;
- 2) утрата появившихся ранее лепета, слов или фраз;
- 3) характерные стереотипные движения руками, чаще всего двуручные движения перед собой, например моющие, похлопывающие, рука в рот и т. д.;
- 4) рано проявляющееся нарушение коммуникации: избегание контакта, аутоstimуляция и другие аутистические особенности;
- 5) замедление скорости роста окружности головы;
- 6) особое течение: период в целом нормального развития сменяется периодом регресса, за которым следует восстановление контакта и коммуникации.

*Дополнительные критерии:*

- 1) эпизоды гипервентиляции и задержки дыхания;
- 2) аэрофагия;
- 3) скрежетание зубами;
- 4) диспраксия походки;
- 5) деформация спины;
- 6) деформация ног;
- 7) гипопластичные, синюшные и холодные ступни;
- 8) характерные электроэнцефалографические (ЭЭГ) изменения – медленноволновая активность, часто в комбинации с эпилептиформной активностью;
- 9) неадекватный смех и пронзительные крики;
- 10) нарушение болевой чувствительности;
- 11) интенсивная коммуникация с помощью взгляда.

Необходимо отметить, что дифференцировать атипичные формы синдрома Ретта от других нервно-психических болезней с аутичными проявлениями крайне сложно из-за широкого спектра клинических различий атипичных случаев этого заболевания.

Определено несколько субвариантов атипичной формы синдрома Ретта.

1. Вариант Ганафильда (Hanefeld) с ранним началом судорожного синдрома характеризуется эпилептическими приступами в первые месяцы жизни с последующим развитием специфических проявлений синдрома Ретта. Заболевание часто вызвано мутациями в расположенном на X-хромосоме гене *CDKL5*, в участке Xp22.13, кодирующем одноименный ядерный белок, который экспрессируется в клетках центральной нервной системы и предположительно участвует в тех же внутриклеточных процессах, что и *MECP2*, и транслокацией с участием гена *NTNG1* (1p13.2–p13.1) [7, 16, 22]. Мутации гена *CDKL5* находят у 28 % больных девочек [30, 39].

2. Вариант Роландо (Rolando) – врожденная, наиболее тяжелая форма атипичного синдрома Ретта с развитием в течение первых 3 мес жизни классической клинической картины заболевания. Этот вариант, как правило, вызывают мутации в гене *FOXG1* (14q11–q13), картированном в участке 14q12.

3. *Forme fruste* – более мягкий вариант с ранним началом, неполным развитием клинической картины и затяжным течением.

4. Вариант с поздним началом фазы регресса характеризуется нормальной окружностью головы и постепенным, в позднем детском возрасте, регрессом речевых и моторных навыков.

5) PSD, или вариант Заппелла (Zappella), – форма с сохраненной речью, при которой дети имеют некоторые речевые навыки и, соответственно, более высокий уровень общения, вызывается в некоторых случаях мутацией в гене *MECP2* (Xq28), который также отвечает за большинство случаев классического синдрома Ретта.

Варианты с наиболее легкой манифестацией включают в себя стертую форму (*fruste*), болезни с поздним началом регресса [18] и вариант с сохраненной речью [41]. Наиболее тяжелыми вариантами синдрома Ретта считаются врожденная форма и вариант с ранним началом регресса [17]. У мальчиков описана *X-цепленная синдромальная умственная отсталость (тип Луба)* (OMIM 300260) – заболевание, характеризующееся тяжелой умственной отсталостью, гипотонией в детстве, сменяющейся прогрессирующей мышечной спастичностью, судорогами, мягкими дисморфическими чертами лица, плохим развитием речи, аутистическими чертами в поведении, частыми респираторными инфекциями. Заболевание обусловлено дупликацией

или трипликацией гена *MECP2*, расположенного в локусе Xq28. Болеют мальчики, но матери-носительницы имеют психоневрологические расстройства: проблемы с речью, тревожность, враждебность, депрессивность, аутистические черты, эндокринные нарушения [25].

Дифференциальный диагноз включает синдром Ангельмана, аутизм, детский церебральный паралич, врожденные нарушения обмена веществ и тяжелый интеллектуальный дефицит. В ходе дифференциальной диагностики синдрома Ретта следует учитывать определение мутаций гена *MECP2* и особенности инактивации хромосомы X, что является одним из основных методических подходов к диагностике синдрома Ретта у детей и их матерей. Обнаружено, что мать пораженного пациента мужского пола является бессимптомным носителем этого варианта. Поэтому вероятно, что изменение не обязательно приводит к мужской летальности. Следует учитывать классическую и атипичные формы синдрома Ретта, случаи без мутаций *MECP2*, а также вариант заболевания мальчиков с классической формой синдрома Ретта и реттоподобными проявлениями, связанными с мутациями в гене *MECP2*, и выявлять бессимптомное носительство у матерей [6, 32].

В настоящее время специального лечения не разработано. Симптоматическая и поддерживающая терапия необходима при дыхательных расстройствах, нарушениях сна (применяют мелатонин), при возбуждении (атипичный антипсихотик рисперидон), при мышечной ригидности (карбидопа, леводопа). Для контроля эпилептических приступов назначают антиэпилептические препараты.

Прогноз неблагоприятный, зависит от тяжести течения заболевания. Некоторые пациенты умирают в детском или юношеском возрасте, другие доживают до 20–30 лет и даже более.

Представляем описание собственного клинического наблюдения.

**Больная Ж.**, 14 лет, 2002 г.р., впервые была обследована психиатром в 3 года в связи с задержкой психоречевого развития. Катамнез наблюдения составляет 11 лет.

**Анамнез жизни и заболевания.** Семья неполная: ребенок проживает с матерью, отец умер от сердечного приступа. У отца от 1-го брака 3 дочери; у 2 из них диагностированы пороки развития: у одной — порок развития почек (по 6 пальцев на руках), у другой — порок мочевыделительной системы (дополнительная почка).

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза 1-й половины, роды 1-е, в срок. Масса тела при рождении 3300 г, закричала сразу, к груди приложена на 1-е сутки. С раннего возраста наблюдалась у невролога в связи с гиперактивностью, тремором подбородка, получала фенобарбитал по поводу затянувшейся желтухи в течение 1 мес.

До 1 года развивалась по возрасту: сидит с 6 мес, ходит с 1 года 1 мес, к 1 году говорила отдельные слоги. В дальнейшем речь развивалась медленно, к 2,5 года появились первые слова — «мама», «папа». С 2 лет посещала детский сад, адаптировалась длительное время, часто болела вирусными инфекциями, не вступала в контакт с детьми, была раздражительной, плаксивой, капризной, себя не обслуживала, отмечались нарушения сна (спала полчаса, затем просыпалась с плачем, подолгу кричала, в этой связи назначали фенобарбитал короткими курсами, как снотворное). Словарный запас был небольшим, произносила слова по-своему. На занятиях быстро уставала, внимание было неустойчивым, плохо запоминала, отмечался когнитивный дефицит (не знала основные цвета, формы и т. д.).

Впервые к психиатру обратились в 3 года в связи с задержкой становления речи. Больная была направлена в детское отделение пограничных состояний, где после обследования установили диагноз: задержка речевого развития, сочетающаяся с интеллектуальной недостаточностью. Принимала ноотропные препараты: энцефабол, кортексин, церебролизин. Было рекомендовано посещение коррекционного детского сада, занятия с дефектологом и психологом.

Ближе к 6 годам в развитии «остановилась», появились стереотипные потрясывания руками, резко сжимала кулачки, периодически вздыхала. В речи появились эхолалии. Игры однообразные, стереотипные. Была вновь направлена в детское психиатрическое отделение (апрель 2007 г.). При обследовании в стационаре по данным видео-ЭЭГ-мониторинга в состоянии сна и бодрствования определялись умеренные общемозговые изменения (основная активность представлена тета-ритмом). Регистрировалась региональная эпилептиформная активность острая—медленная волна типа доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) в левой центрально-височной области с ирритацией в правую гемисферу. Структура сна изменена, физиологические паттерны слабо выражены. Глубокие стадии медленно-волнового сна сохранены. Зарегистрированы патологические паттерны, которые могут свидетельствовать о возможных структурных нарушениях левой гемисферы. Данных, подтверждающих эпилептиформный характер пароксизмальных состояний, проявляющихся насильственной гипервентиляцией, не выявлено.

В связи с особенностями клинической картины пациента была направлена к генетику. Заключение: данные, подтверждающие синдром Ретта, сомнительны. Генетический анамнез отягощен по мультифокальной патологии.

В отделении после обследования был установлен диагноз: аутистический регресс, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция. Назначен вальпроат (депакин хроно) в дозе 600 мг/сут.

Через год в поведении отмечалось улучшение, стала более усидчивой, уменьшилась импульсивность,

но сохранялись аутистические формы поведения — склонность к рутинному порядку, стереотипность в играх, эхолалии. Посещала коррекционную группу детского сада VIII вида, на занятиях собирала пазлы, находила неправильные картинки при выполнении заданий. Постепенно появились игровые перевоплощения, после просмотра фильмов, например «Папины дочки», называла себя «Я Маша», «Я Пуговка», просила, чтобы ее так называли. Смотрела мультфильмы, пересказывала их. Стала более социально активной — сформировались навыки опрятности, стала выполнять домашнюю работу.

Контроль видео-ЭЭГ-мониторинга (октябрь 2008 г.) выявил умеренные общемозговые нарушения. Регистрируется региональная эпилептиформная активность по типу острая—медленная волна в теменно-височных областях. Стадии сна дифференцированы. Отсутствует дельта-сон. В сравнении с предыдущим исследованием сохраняется положительная динамика в виде снижения индекса эпилептиформной активности. Продолжен прием депакина в дозе 600 мг/сут. Клиническая картина без динамики, несколько усилились двигательные стереотипии в руках.

Контроль ЭЭГ в возрасте 7 лет (май 2009 г.): сохраняется положительная динамика, снижение индекса эпилептиформной активности. В поведении спокойна, сохраняются перевоплощения, эхолалии, двигательные стереотипии. Помогает маме по дому. Начала пользоваться унитазом. Ходит в детский сад.

Перед школой (май 2009 г.) прошла психологическое обследование (методика Векслера): контакт носил формальный, малопродуктивный характер, гримасничала, повторяла «Женя нет», нуждалась в постоянной организующей помощи, при выполнении проективных методик не смогла нарисовать человека, стереотипно чертила зигзаги. Полученные оценки соответствовали умеренному выраженному дефекту: за вербальные задания — 47 баллов, за невербальные — 42, общая — 43.

В 8 лет пошла в школу по вспомогательной программе VIII вида, ходила с желанием, испытывала положительные эмоции, общалась больше со старшими детьми, они ее опекали, помогли спуститься по лестнице. С программой не справлялась: в поведении была расторможенной, отмечались частые смены настроения, отсутствовала мотивация к обучению; не запомнила буквы, цифры, не называла времена года по картинкам, не соотносила предметы по цветам, размерам, не сразу запоминала пройденный материал, воспроизводила через 5–6 дней хаотично, была рассеянна, быстро утомлялась. В поведении капризничала, кричала на уроках, могла выкрикивать бранные слова, была агрессивна с детьми. Перешла на комбинированную форму обучения: 3 дня в школе, 3 дня дома.

Спустя год обучения в школе повторная консультация психолога (апрель 2010 г.) — с трудом вступает в контакт. Не ориентирована в собственной личности,

времени. Стереотипно повторяет отдельные слова, иногда их выкрикивает. В процессе исследования легко отвлекаема, неусидчива. Инструкции и направляющую помощь со стороны экспериментатора не воспринимает. В работу не включается, не усваивает инструкции к элементарным заданиям. В связи с этим сделать полные выводы об уровне интеллектуального развития не представляется возможным.

В это же время (март 2010 г.) проведено ЭЭГ-исследование: умеренные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде замедления основного ритма, высокого содержания медленной активности. В состоянии бодрствования и медленного сна зарегистрированы разряды эпилептиформной активности типа ДЭПД с локализацией в правой центрально-теменно-лобной области, правой лобной области, с периодическим распространением на правые затылочно-лобно-височные области, левую лобную, затылочные области. Эпилептиформная активность не сопровождалась видимыми клиническими проявлениями. По сравнению с предыдущими исследованиями наблюдается отрицательная динамика в виде значительного увеличения индекса эпилептиформной активности.

В лечении к депакину добавили этосуксимид (суксилеп) в дозе 250 мг 2 раза в сутки (апрель 2010 г.). При приеме суксилепа в дозе 250 мг/сут отмечалась «дурашливость» в поведении — хохотала без причины; при увеличении дозы до 500 мг/сут становилась сонливой, вялой, спала 2 раза в день — это продолжалось в течение недели, затем стала спокойней. Но изредка по вечерам говорила, что «кого-то видит в углу комнаты».

При контрольной ЭЭГ (май 2010 г.) отмечалась выраженная положительная динамика в виде редукции эпилептиформной активности. Данное состояние было расценено как насильственная нормализация ЭЭГ (синдром Ландольта), и суксилеп был отменен. Поведение нормализовалось, социализация медленно улучшалась. С осени 2010 г. постепенно отменен депакин. В январе 2011 г. (в возрасте 10 лет) вновь усилились перевоплощения: стала играть в «беременную», периодически «рожает», выпячивая при этом живот. Некритична, не реагирует на замечания. В связи с этим был назначен рисперидон (рисполепт) в дозе 0,5 мг/сут. На фоне лечения стала спокойнее, было меньше стереотипий, улучшился сон, уменьшились перевоплощения. Посещала школу, социальный класс.

Осенью 2011 г. на фоне приема рисполепта поведение ухудшилось: стала неуправляемой, отказалась ходить в школу, любила быть дома, требовала, чтобы с ней гуляли, сама могла уйти по неизвестному маршруту, пропала игровая деятельность, пересытала землю из цветочного горшка в сахарницу, мочила тряпку в аквариуме и мыла телевизор, повторяла отдельные слова, фразы, услышанные ранее. Постоянно надувала живот, гримасничала, наблюдалась аутоагрессия. Осмотрена

психиатром, выставлен диагноз: шизофрения детского возраста с олигофреноподобным дефектом. Полиморфный синдром. Назначен депакин хроно в дозе 600 мг/сут, азалептин в дозе 12,5 мг/сут.

В марте 2012 г. проведено контрольное ЭЭГ-исследование: зарегистрировано периодическое замедление в лобной области в виде высокоамплитудных заостренных тета-волн. Стадии медленного сна не дифференцированы. Во время медленного сна зарегистрированы комплексы острая—медленная волна с локализацией в лобной области, без видимых клинических проявлений.

В 11 лет девочку забрали из школы после 3 лет обучения. После переезда на новую квартиру в течение месяца отказывалась заходить на кухню. Продолжала принимать азалептин 9,5 мг/сут в сочетании с депакином 600 мг/сут. В поведении отмечена положительная динамика: стала спокойнее, послушнее, истерики отсутствовали, помогала по дому: гладила белье, мыла посуду. Смотрела сериалы по телевизору. Любила ходить куда-нибудь подолгу, без усталости. Реже стали одышка, перевоплощения. В контакт вступала, диалог отсутствовал, говорила отдельные слова, неологизмы, редкие стереотипии: стояла, отказываясь садиться, импульсивно подпрыгивала, махала руками. Отмечался дефицит массы тела: уменьшение с 30 до 26 кг при росте 153 см. Появился сколиоз. Была рекомендована консультация генетика.

В апреле 2013 г. в возрасте 11 лет 6 мес проведена повторная ЭЭГ: умеренное замедление фоновой активности (с сохранением зональных различий). Зарегистрированы короткие разряды диффузной эпилептиформной активности (максимально выраженные в состоянии пассивного бодрствования перед погружением в сон и поверхностного медленноволнового сна, а также в виде фрагментарных комплексов в лобных отведениях в глубоких стадиях медленноволнового сна). В поведении без динамики — продуктивному контакту не доступна, продолжает выпячивать живот, напрягается, вздыхает. В руках множественные стереотипии, в речи эхолалии, отмечаются и эхопраксии. Продолжает принимать азалептин и депакин. Предложено отменить депакин. Направлена на обследование к неврологу, педиатру, ортопеду, генетику.

В возрасте 12 лет предпринята попытка отмены депакина с продолжением приема азалептина 12,5 мг/сут и постепенным увеличением дозы до 25 мг/сут. В статусе отмечалось ухудшение настроения: постоянно плакала, кричала, была всем недовольна, при добавлении депакина в дозе 600 мг/сут настроение стабилизировалось. В поведении негативна: не вступала в контакт, не садилась, выпячивала живот, напрягалась, отмечались вздохи, стереотипии руками, эхолалии, эхопраксии. Отмечался выраженный дефицит массы тела, сколиоз с выпячиванием живота, груди.

В возрасте 12 лет 10 мес начались мenses. В этот период отменили азалептин, принимала только депакин 600 мг/сут. Стала спокойнее в поведении, посещала центр для инвалидов. Однако отмечалась аутоагрессия (била себя по спине, наблюдались сжимающие движения руками, приступы частого дыхания, одышки), в речи — эхолалии. На основании клинических признаков диагностирован синдром Ретта.

Повторная консультация генетика (июнь 2014 г.): жалобы на затрудненное дыхание, вздохи с удлинненным выдохом, эпизоды задержки дыхания в бодрствовании, стереотипии рук (размахивания, сжимания, «моющие движения»). На данное время клиническая картина соответствует синдрому Ретта с поздним началом и атипичным течением заболевания. Рекомендованы симптоматическое лечение, молекулярно-генетическое исследование гена MECP2 или делеции хромосомы в зоне расположения данного гена.

В марте 2015 г. в образце ДНК проведен поиск мутаций в гене MECP2 (экзоны 1–4) методом прямого автоматического секвенирования. Выявлена мутация в гетерозиготном состоянии (вариант с.674>G/N). Таким образом, диагноз синдрома Ретта подтвержден молекулярно-генетическим методом.

В возрасте 13 лет 9 мес (июнь 2015 г.) клинически отмечалась стабилизация состояния: стала спокойнее, улучшилась осанка, появилось больше социальных навыков (научилась петь, читать стихи с помощью матери). Продолжила прием депакина 600 мг/сут.

ЭЭГ в мае 2015 г.: пароксизмальных состояний не зарегистрировано. Сохраняется диффузное замедление фоновой активности (в динамике — нарастание частоты физиологических ритмов). Периодическое бифронтальное замедление в дельта-диапазоне с наложением единичных низкоамплитудных пиков. Состояния сна и бодрствования дифференцированы. Однако отмечается низкая представленность физиологических паттернов в поверхностных стадиях медленноволнового сна. Во время сна сохраняется периодическое бифронтальное замедление в дельта-диапазоне.

В настоящее время пациентка принимает депакин хроно в дозе 600 мг/сут.

Приведенный клинический случай позволяет остановиться на следующих важных аспектах. Прежде всего, это атипичность клинической картины — позднее начало заболевания с регрессивной симптоматикой. Кроме того, нехарактерным было наличие задержки развития в преморбиде и отсутствие замедления роста головы, как одного из обязательных проявлений синдрома Ретта. Клиническая картина заболевания в динамике демонстрировала преобладание психопатологических симптомов как негативного (аутизация, снижение когнитивного функционирования), так и продуктивного круга (деперсонализация, страхи, кататонические проявления), что рассматривалось

в рамках детской шизофрении с формированием выраженного когнитивного дефекта. Следующей особенностью является то, что терапия депакином способствовала сглаживанию аффективных симптомов (нормотимический эффект) и эпилептиформной активности (противоэпилептический эффект), что, в свою очередь, не спровоцировало развитие эпилепсии у данной пациентки. Эффективность

нейролептиков была временной, и терапия не купировала психопатологические симптомы.

В заключение хочется подчеркнуть важность и необходимость своевременного обязательного генетического исследования пациентов с регрессивной психопатологической симптоматикой для понимания истинной причины заболевания, правильного установления диагноза и определения тактики лечения и прогноза.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ворсанова С.Г., Улас В.Ю., Демидова И.А. и др. Современные представления о синдроме Ретта: клинические, цитогенетические и молекулярные исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999;99(3):61–9. [Vorsanova S.G., Ulas V.Yu., Demidova I.A. et al. Modern perceptions of the Rett's syndrome: clinical, cytogenetic and molecular studies. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1999;99(3):61–9. (In Russ.)].
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма. Фундаментальные исследования 2013;4(2):356–67. [Vorsanova S.G., Yurov Yu.B., Sil'vanovich A.P. et al. Modern perceptions of the molecular genetics and autism genomics. Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Studies 2013;4(2):356–67. (In Russ.)].
3. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Воинова В.Ю. и др. Микроделеционные формы синдрома Ретта, выявленные методом молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (array CGH), у девочек без мутаций в гене MECP2. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(10):47–52. [Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Voinova V.Yu. et al. Microdeletion forms of the Rett's syndrome, revealed by the molecular caryotyping method on DNA-matrices (array CGH), at girls without mutations in the MECP2 gene. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(10):47–52. (In Russ.)].
4. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С. и др. Молекулярное кариотипирование: проблемы диагностики моногенных заболеваний без выявленных мутаций на примере синдромов аутистических расстройств (синдром Ретта). Фундаментальные исследования 2014;11(2):324–8. [Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Kurinnaya O.S. et al. Molecular caryotyping: problems of diagnostics of monogenic diseases without revealed mutations at the example of syndromes of autistic diseases (Rett's syndrome). Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Studies 2014;11(2):324–8. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 680. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and alike syndromes at children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. P. 680. (In Russ.)].
6. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю. и др. Комплексный клинико-генетический подход к диагностике синдрома Ретта у детей. Вопросы современной педиатрии 2007;4(6):38–42. [Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Voinova V.Yu. et al. Comprehensive clinical & genetic approach to the diagnostics of the Rett's syndrome at children. Voprosy sovremennoy psikiatrii = Modern Pediatrics Issues 2007;4(6):38–42. (In Russ.)].
7. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M. et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet 1999;23(2):185–8. DOI: 10.1038/13810. PMID: 10508514.
8. Archer H.L., Whatley S.D., Evans J.C. et al. Gross rearrangements of the MECP2 gene are found in both classical and atypical Rett syndrome patients. J Med Genet 2006;43(5):451–6. DOI: 10.1136/jmg.2005.033464. PMID: 16183801.
9. Armstrong J., Pineda M., Aibar E. et al. Classic Rett syndrome in a boy as a result of somatic mosaicism for MECP2 mutation. Ann Neurol 2001;50(5):692. PMID: 11706982.
10. Bebbington A., Downs J., Percy A. et al. The phenotype associated with a large deletion on MECP2. Eur J Hum Genet 2012;20(9):921–7. DOI: 10.1038/ejhg.2012.34. PMID: 22473088.
11. Bourdon V., Philippe C., Labrune O. et al. A detailed analysis of the MECP2 gene: prevalence of recurrent mutations and gross DNA rearrangements in Rett syndrome patients. Hum Genet 2001;108(1):43–50. PMID: 11214906.
12. Colvin L., Fyfe S., Leonard S. et al. Describing the phenotype in Rett syndrome using a population database. Arch Dis Child 2003;88(1):38–43. PMID: 12495959.
13. Chahrour M., Zoghbi H.Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. Neuron 2007;56(3):422–37. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.10.001. PMID: 17988628.
14. Diagnostic criteria for Rett syndrome. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Ann Neurol 1988;23(4):425–8. PMID: 2454607.
15. Dragich J., Houwink-Manville I., Schanec C. Rett syndrome: a surprising result of mutation in MECP2. Hum Mol Gene 2000;9(16):2365–75. PMID: 11005791.
16. Florian C., Bahi-Buisson N., Bienvenu T. FOXP1-related disorders: from clinical description to molecular genetics. Mol Syndromol 2012;2(3–5):153–63. DOI: 000327329. PMID: 22670136.
17. Goutieres F., Aicardi J. Atypical forms of Rett syndrome. Am J Med Genet Suppl 1986;1:183–94. PMID: 3087180.
18. Hagberg B., Engerstrom I.W. Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. Am J Med Genet Suppl 1986;1:47–59. PMID: 3087203.
19. Hagberg B., Skjedal O.H. Rett variants: a suggested model for inclusion criteria. Peiatr Neurol 1994;11(1):5–11. PMID: 7986294.
20. Hagberg B., Berg M., Steffenburg U. Three decades of sociomedical experiences from West Swedish Rett females 4–60 years of age. Brain Dev 2001;23 Suppl 1:S28–31. PMID: 11738838.
21. Hardwick S.A., Reuter K., Williamson S. et al. Delineation of large deletions of the MECP2 gene in Rett syndrome patients, including a familial case with a male proband. Eur J Hum Genet 2007;15(12):1218–29. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201911. PMID: 17712354.
22. Horn D. Mild to moderate intellectual disability and significant speech and language deficits in patients with FOXP1 deletions and mutations. Mol Syndromol 2012;2(3–5):213–6. DOI: 000330916. PMID: 22670142.
23. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinna O.S. et al. Molecular karyotyping by array CGH

- in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies. *Mol Cytogenet* 2012;5(1):46. DOI: 10.1186/1755-8166-5-46. PMID: 23272938.
24. Kobayashi Y., Ohashi T., Akasaka N., Tohyama J. Congenital variant of Rett syndrome due to an intragenic large deletion in MECP2. *Brain Dev* 2012;34(7):601–4. DOI: 10.1016/j.braindev.2011.09.014. PMID: 22001500.
25. Lubs H., Abidi F., Bier J.A. et al. XLMR syndrome characterized by multiple respiratory infections, hypertelorism, severe CNS deterioration and early death localizes to distal Xq28. *Am J Med Genet* 1999;85(3):243–8. PMID: 10398236.
26. Matsuiishi T., Yamashita Y., Takahashi T., Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives. *Brain Dev* 2011;33:627–31. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.12.007. PMID: 21232889.
27. Neul J.L., Kaufmann W.E., Glaze D.G. et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 2010;68(6):944–50. DOI: 10.1002/ana.22124. PMID: 21154482.
28. Ravn K., Nielsen J.B., Skjeldal O.H. et al. Large genomic rearrangements in MECP2. *Hum Mutat* 2005;25(3):324. PMID: 15712379.
29. Shahbazian M.D., Zoghbi H.Y. Rett syndrome and MeCP2: linking epigenetics and neuronal function. *Am J Hum Genet* 2002;71(6):1259–72. PMID: 12442230. DOI: 10.1086/345360.
30. Scala E., Longo I., Ottimo F. et al. MECP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome. *Am J Med Genet* 2007;143A(23):2775–84. PMID: 17968969. DOI: 10.1002/ajmg.a.32002.
31. Smeets E.E., Pelc K., Dan. B. Rett syndrome. *Mol Syndromol* 2012;2(3–5):113–27. DOI: 000337637. PMID: 22670134.
32. Schönewolf-Greulich B., Tejada M.I., Stephens K. et al. The MECP2 variant c.925C>T (p.Arg309Trp) causes intellectual disability in both males and females without classic features of Rett syndrome. *Clin Genet* 2016;89(6):733–8. DOI: 10.1111/cge.12769. PMID: 26936630.
33. Temudo T., Santos M., Ramos E. et al. Rett syndrome with and without detected MECP2 mutations: an attempt to redefine phenotypes. *Brain Dev* 2011;33(1):69–76. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.01.004. PMID: 20116947.
34. Topcu M., Topaloglu H., Renda Y. et al. The Rett syndrome in males. *Brain Dev* 1991;13(1):62. PMID: 2064004.
35. Vorsanova S.G., Demidova I.A., Ulas V.Yu. et al. Cytogenetic and molecular-cytogenetic investigation of Rett syndrome. Analysis of 31 cases. *Neuroreport* 1996;8(1):187–9. PMID: 9051778.
36. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Ulas V.Y. et al. Cytogenetic and molecular cytogenetic studies of Rett syndrome (RTT): a retrospective analysis of a Russian cohort of RTT patients (the investigation of 57 girls and three boys). *Brain Dev* 2001;23 Suppl 1:S196–201. PMID: 11738872.
37. Vorsanova S.G., Yurov I.Y., Yurov Y.B. Neurological, genetic and epigenetic features of Rett syndrome. *J Pediatr Neurol* 2004;(2):179–90.
38. Vorsanova S.G., Yurov Y.B., Soloviev I.V., Iourov I.Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Curr Genomics* 2010;11(6):440–6. DOI: 10.2174/138920210793176010. PMID: 21358989.
39. Weaving L.S., Ellaway C.J., Gécz J., Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet* 2005;42(1):1–7. PMID: 15635068.
40. Weng S.M., Bailey M.E., Cobb S.R. Rett syndrome: from bed to bench. *Pediatr Neonatol* 2011;52(6):309–16. DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.08.002. PMID: 22192257.
41. Zappella M. The Rett girls with preserved speech. *Brain Dev* 1992;14(2):98–101. PMID: 1621933.
42. Zappella M., Meloni I., Longo I. et al. Preserved speech variants of Rett syndrome: molecular and clinical analysis. *Am J Med Genet* 2001;104(1):14–22. PMID: 11746022.

## Митохондриальное заболевание – NARP-синдром – в практике детского невролога

Е.В. Шишкина<sup>1</sup>, М.В. Бархатов<sup>1, 2</sup>, Е.В. Борисова<sup>2</sup>, С.О. Фалалеева<sup>3</sup>,  
Н.А. Шекалева<sup>2</sup>, Н.Ю. Макаревская<sup>2</sup>, М.А. Чубко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;  
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»;  
Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2А;

<sup>3</sup>Кафедра детских болезней с курсом ПО педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный  
медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России;  
Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

**Контакты:** Михаил Валерьевич Бархатов [btv73@mail.ru](mailto:btv73@mail.ru)

Митохондриальные болезни у детей являются одной из важнейших междисциплинарных проблем в современной педиатрии. Заболевания данной группы возникают вследствие мутаций ядерной и/или митохондриальной ДНК и проявляются поражением головного мозга, сердца и скелетной мускулатуры (синдромом энцефалокардиомиопатии).

Авторы представляют клинический случай синдрома нейропатии, атаксии, пигментного ретинита (*neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, NARP-синдрома*) у ребенка 1-го года жизни. Ранний дебют на фоне полного здоровья, полиморфизм клинических проявлений: поражение центральной нервной системы, мышечная слабость, нарушение психомоторного развития, судороги вызвали подозрение о митохондриальной патологии, однако окончательный диагноз был установлен благодаря молекулярно-генетическому исследованию. Выявлена мутация *m8993T>G* в гене *MT-ATP6*, что подтвердило митохондриальное заболевание (*NARP-синдром*).

Описание клинического случая митохондриальной патологии у ребенка 1-го года жизни представляет несомненный интерес для неврологов и педиатров. Такие признаки, как появление или усугубление изначально существующей задержки развития в раннем периоде жизни, присоединение мышечной гипотонии с изменением рефлекторной сферы, утраты приобретенных навыков, нарушение зрения и слуха, а также прогрессирующий характер заболевания могут указывать на митохондриальную патологию и необходимость исключения заболеваний данной группы с помощью специфических исследований, включая молекулярно-генетическое тестирование.

**Ключевые слова:** задержка развития, митохондриальные болезни, NARP-синдром, синдром нейропатии, атаксии, пигментного ретинита, клинические проявления, диагностика, лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-3-57-61

### THE MITOCHONDRIAL DISEASE NARP SYNDROME IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC NEUROLOGIST

E. V. Shishkina<sup>1</sup>, M. V. Barkhatov<sup>1, 2</sup>, E. V. Borisova<sup>2</sup>, S. O. Falalaleeva<sup>3</sup>, N. A. Shchekaleva<sup>2</sup>, N. Yu. Makarevskaya<sup>2</sup>, M. A. Chubko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases with Course of Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine,  
Prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St.,  
Krasnoyarsk, 660022, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Territorial Clinical Center for Maternity and Childhood Protection; 2A Akademika Kirenskogo St.,  
Krasnoyarsk, 660074, Russia;

<sup>3</sup>Department of Childhood Diseases, Faculty of Pediatrics, Prof. V. F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University,  
Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Mitochondrial diseases in children are one of the most important interdisciplinary problems in modern pediatrics. The diseases of this group occur due to mutations in nuclear and/or mitochondrial DNA and are manifested by a brain, heart and skeletal muscle lesion (*encephalomyopathy*).

The authors describe a clinical case of NARP (*neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa*) syndrome in a baby during the first year of life. Early onset in the presence of complete health, the polymorphism of clinical manifestations, such as a central nervous system lesion, muscle weakness, impaired psychomotor development, and seizures, aroused suspicion of the mitochondrial disease; however, the final diagnosis was established by molecular genetic testing. The *m8993T>G* mutation was found in the *MT-ATP6* gene, which confirmed the mitochondrial disease NARP syndrome.

The description of the clinical case of the mitochondrial disease in a baby during the first year of life is of real interest to neurologists and pediatricians. Signs, such as the appearance or worsening of initially existing developmental delay in the early period of life, addition of muscle hypotonia with a change in the reflex areas, loss of acquired skills, impaired vision and hearing, and the progressive nature

of the disease, may be indicative of the mitochondrial disease and the need to exclude diseases of this group by specific studies, including molecular genetic testing.

**Key words:** developmental delay, mitochondrial diseases, NARP syndrome, neuropathy syndrome, ataxia, retinitis pigmentosa syndrome, clinical manifestations, diagnosis, treatment

В эпоху современной медицины обсуждение нейрогенетических синдромов в педиатрической практике приобретает особое значение в связи с быстрым развитием современных методов обследования, в том числе молекулярно-генетического тестирования. Только подтвержденный диагноз позволяет выявить носителя данной патологии в семье и использовать методы перинатальной диагностики при планировании последующих беременностей.

Митохондриальные болезни (МБ) у детей являются одной из важнейших междисциплинарных проблем в современной педиатрии. Наиболее ранним описанием данной патологии служит опубликованная в 1960 г. статья ученых из Швеции (L. Ernster и R. Luft), содержащая данные о пациентке с дефектом митохондриального метаболизма энергии. В конце XX в. после прорыва в генетических исследованиях и выявления мутаций генов, которые отвечают за синтез митохондриальных белков, данную группу заболеваний стали рассматривать как отдельный тип патологии [3].

В настоящее время описано около 40 клинических форм МБ, для которых известны молекулярно-генетический и биохимический дефект в митохондриях, а также основной тип наследования. Единой общепринятой классификации на сегодняшний день не существует, но выделяют первичные и вторичные МБ.

МБ могут быть вызваны мутациями как в ядерном, так и в митохондриальном геноме, в результате чего возникает дисфункция митохондрий и органелл, ответственных за производство энергии для клеток [4]. Мутации ядерной ДНК могут наследоваться аутосомно-рецессивно, аутосомно-доминантно либо быть сцеплены с X-хромосомой. Мутации же митохондриальной ДНК (мтДНК) передаются только от матери (MERRF, MELAS, MNGIE, синдром Ли), при этом говорят о так называемых первичных МБ. В других случаях МБ могут быть вызваны появлением спорадических мутаций (делеция или дупликация) и не передаваться по наследству (вторичные МБ) [4]. Мутации мтДНК объясняют около 15 % МБ [4].

Возраст дебюта заболевания во многом зависит от тяжести генетического дефекта. Рядом исследований доказано, что наличие 10 % дефектных митохондрий не оказывает патологического влияния и не имеет клинических проявлений. Но чем сильнее выражен дефект, тем тяжелее клинические проявления и злокачественнее течение болезни [1].

По общепринятому мнению, на сегодняшний день не менее 50 известных медицине заболеваний связано

с митохондриальными нарушениями. Изначально мутации мтДНК считались крайне редкими, предполагалось, что их распространенность составляет 1:5000. Прогресс в изучении данной проблемы начался после проведенного в 2008 г. скринингового исследования, в рамках которого был выполнен генетический анализ на выявление 10 наиболее известных мутаций мтДНК у 3000 новорожденных и у 200 из них были диагностированы данные дефекты. Авторы заключили, что в связи с такой распространенностью МБ можно сказать, что они составляют один из важнейших разделов нейропедиатрии; и поскольку основные (первичные) синдромы проявляются поражением головного мозга, сердца и скелетной мускулатуры (синдромом энцефалокардиомиопатии), данная проблема требует дальнейшего, более глубокого изучения [3, 10].

Одна из редких МБ с вариабельным дебютом — NARP-синдром (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, или синдром нейропатии, атаксии, пигментного ретинита), наследственное заболевание с нарушением в дыхательной цепи митохондрий с разнообразными проявлениями, но преимущественным поражением нервной системы [16]. Заболевание дебютирует в раннем детстве или в молодом возрасте. Клинические проявления: парестезии или гиперестезии верхних/нижних конечностей (сенсорная нейропатия); снижение мышечной силы, нарушение координации и равновесия (атаксия). У большинства детей также страдают органы зрения, что связано с сенсорным компонентом заболевания, нарушением цветоощущения сетчатки [6, 14]. NARP-синдром часто сочетается с деменцией, эпилептическими приступами, дефектами слуха и нарушениями ритма сердца [13].

NARP-синдром развивается в результате мутации мтДНК (гены *MT-ATP6* и *MT-ATP8*, нуклеотид 8993), вследствие чего нарушаются процессы оксидантного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий, что, в свою очередь, приводит к уменьшению выработки главного источника клеточной энергии — аденозинтрифосфата (или комплекса V) [4, 21]. Мутация T8993C считается клинически более легкой, чем T8993G, но при уровне гетероплазии > 90 % чаще развивается синдром Ли с прогрессирующей нейродегенерацией [2,9]. Наиболее часто при NARP-синдроме встречается мутация 8993T>G, которая приводит к замене лецитина на аргинин в цепочке ДНК [8].

До сих пор не ясно, как именно патология митохондрий приводит к клиническим проявлениям в виде мышечной слабости, нарушения зрения и других

симптомов NARP-синдрома. Терапия же этого заболевания — еще более сложная проблема: этиотропного лечения за полувековую историю изучения данной группы болезней не предложено, но в настоящее время проводятся научные изыскания с положительными результатами по экстракорпоральному (*in vitro*) оплодотворению с использованием переноса ядра оплодотворенной яйцеклетки в безъядерную цитоплазму другой яйцеклетки с нормально функционирующими митохондриями [7, 17, 18, 20].

Сейчас при лечении МБ используют несколько доступных методик.

1. Постуральное управление и физическая терапия (кинезотерапия). Это ведущие способы профилактики осложнений у больных с NARP-синдромом, позволяющие предотвратить развитие контрактур бедер, снизить риск развития сколиоза и т. д. Адекватный 24-часовой постуральный контроль позволяет больному заниматься повседневной деятельностью: принимать пищу, играть, учиться и др. [15].

2. Посиндромная терапия. Эпилепсия: препаратами выбора могут быть леветирацетам и карбамазепин. Не следует назначать вальпроаты, так как они способны нарушать дыхательную цепь митохондрий. Нарушение слуха: как правило, обычного усиления звука при помощи слухового аппарата бывает достаточно для улучшения слуха, однако в тяжелых случаях может быть использована и кохлеарная имплантация [19]. Нарушение зрения: иногда возможна коррекция зрения с помощью очков и линз. Детям со сниженным зрением показана стимуляция коркового представительства органа зрения с применением специальных мультисенсорных игр и игрушек [15]. Профилактика и лечение кардиологических нарушений заключаются в своевременном использовании кардиостимуляторов или, при необходимости, трансплантации сердца [11]. Также при тяжелом течении болезни дети с NARP-синдромом могут нуждаться в парентеральном питании и поддержании функции дыхания вплоть до искусственной вентиляции легких [15].

Из лекарственных препаратов для лечения МБ в настоящее время могут использоваться только различные витамины и родственные лекарственные средства. Опубликовано несколько небольших рандомизированных контролируемых исследований по использованию коэнзима Q10, высоких доз убихинона (5 мг/кг/сут), витамина Е, рибофлавина, карнитина, диметилглицина, ацетилцистеина и дихлорацетата натрия, однако клинический эффект данных препаратов сомнителен [5, 12, 15].

Представляем клиническое описание ребенка 1-го года жизни с NARP-синдромом.

**Больной П.А., 6 мес.** Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от 2-й беременности, 1-я половина беременности протекала с угрозой прерывания. Роды

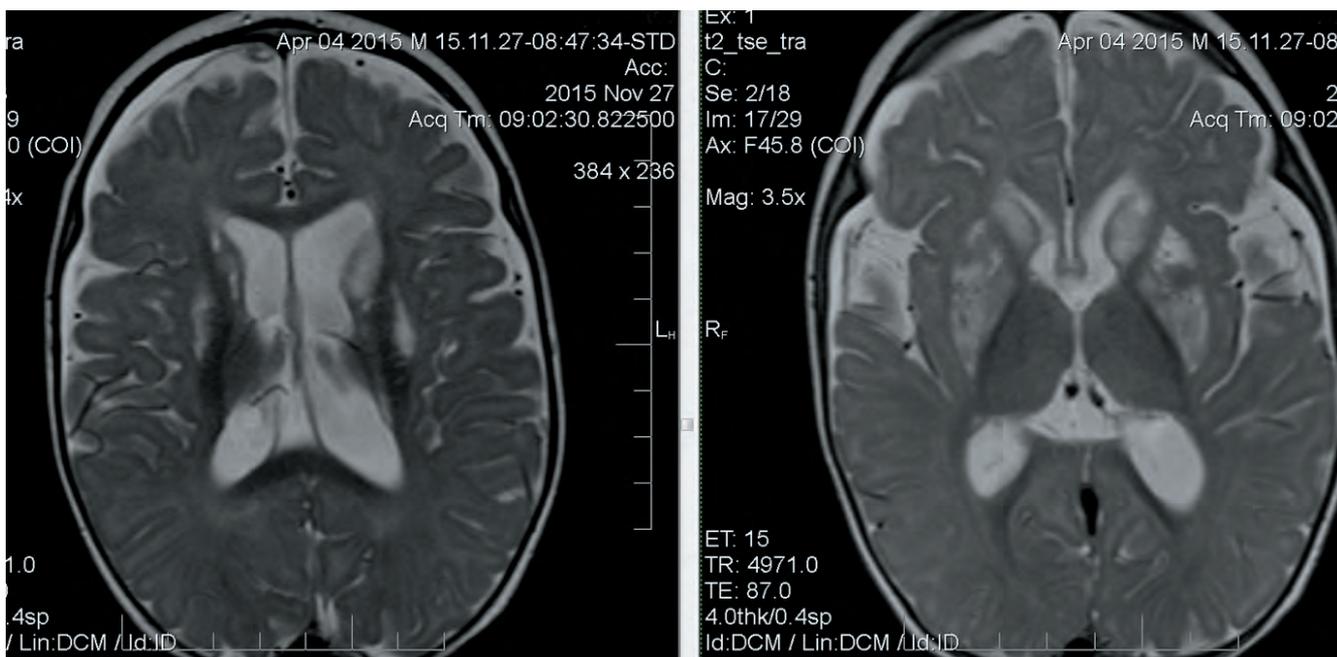
срочные. При рождении диагностирована задержка внутриутробного развития I степени; оценка по шкале Апгар 7/9 баллов. Состояние ребенка в период новорожденности и до 2 мес оценивалось как удовлетворительное (ребенок активно двигался, держал голову). В семье есть старший ребенок, клинически здоров.

С 2 мес появились поперхивания при кормлении грудью, снижение мышечного тонуса в руках, снижение объема спонтанной двигательной активности. Позднее возникло снижение мышечного тонуса в ногах, негативная реакция при выкладывании на живот, колики. Обращались за медицинской помощью по месту жительства, получал курс физиотерапевтического лечения. После вакцинации комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка и коклюша в 5 мес у ребенка отмечался подъем температуры тела до субфебрильных значений (37,8 °C), с катаральными явлениями. Ребенок получал лечение по поводу острой респираторной вирусной инфекции, назначенное участковым педиатром. В возрасте 5,5 мес наступило резкое ухудшение состояния, проявляющееся диффузным снижением мышечного тонуса до атонии, периодическим пароксизмальным нарушением дыхания.

Ребенок госпитализирован в отделение патологии раннего возраста КККЦ охраны материнства и детства. При поступлении состояние тяжелое, обусловлено выраженной неврологической симптоматикой. На осмотр реакция вялая, выраженный симптом Грефе, расходящееся косоглазие, большие справа, взгляд фиксирует кратковременно, не следит, при кормлении поперхивается, глоточный рефлекс снижен. Мышечная гипотония до атонии, сухожильные рефлексы снижены. Голову не держит, не переворачивается, не сидит. При оценке высших корковых функций обращало на себя внимание слабое гуление, отсутствие лепета. В период данной госпитализации клинически эпилептических приступов не отмечалось. Уровень лактата в крови 4,2 ммоль/л (норма < 2,0 ммоль/л). По данным проведенного видеозаписи электроэнцефалографического мониторинга икталльных и интерикталльных эпилептиформных нарушений не зафиксировано. По данным магнито-резонансной томографии головного мозга обнаружены патологические изменения в перивентрикулярных отделах теменных долей, в базальных структурах и среднем мозге, незначительные явления внутренней несимметричной гидроцефалии, незавершенная миелинизация белого вещества головного мозга (см. рисунок).

На основании полученных данных возникло подозрение о МБ. Проведен забор крови для молекулярно-генетического исследования. Ребенок выписан домой под наблюдением врачей поликлиники.

В возрасте 7 мес — повторная госпитализация в связи с ухудшением состояния. К уже имеющейся симптоматике присоединились приступы апноэ с замиранием в течение нескольких секунд, признаки аспирационного бронхита. В крови уровень лактата достиг 8,2 ммоль/л,



Пациент П.А., 6 мес. Диагноз: NARP-синдром. Магнитно-резонансная томография головного мозга: патологические изменения в перивентрикулярных отделах теменных долей, в базальных структурах и среднем мозге, незначительные явления внутренней несимметричной гидроцефалии, незавершенная миелинизация белого вещества  
 Patient P.A., 6 months. Diagnosis: NARP-syndrom. Magnetic-resonance tomography of brain: pathologic changes in periventricular sections of parietal lobes, basal structures and the mesencephalon, minor features of the internal non-symmetric hydrocephaly, uncompleted myelination of white matter

уровень креатинфосфокиназы – 1964 ЕД/л (норма < 1100 ЕД/л).

Результат молекулярно-генетического тестирования выявил мутацию *m8993T>G* в гене *MT-ATP6*, что подтвердило наличие МБ – NARP-синдрома.

Таким образом, установление диагноза через 4 мес после появления первых симптомов говорит о сложности диагностики и отсутствии специфичности МБ в детской практике. Ранний дебют на фоне полного

здоровья, полиморфизм клинических проявлений: обязательное поражение центральной нервной системы (невропатия – преимущественно сенсомоторная), проксимальная мышечная слабость, деменция, судороги могут на основании клинических данных вызвать подозрение о митохондриальной патологии у ребенка, однако окончательный диагноз можно установить только с помощью молекулярно-генетического исследования.

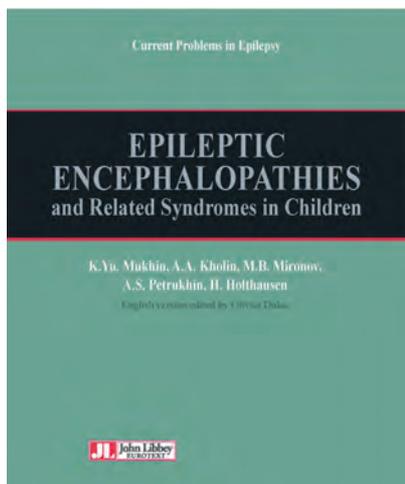
## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Евтушенко С.К., Морозова Т.М., Москаленко М.А. и др. Идентификация мутаций у ребенка с митохондриальной энцефалопатией. Международный неврологический журнал 2010;3(33). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12170> (дата обращения: 12.10.2016). [Evtushenko S.K., Morozova T.M., Moskalenko M.A. et al. Identification of mutations and a child with mitochondrial encephalomyopathy. *Mezhdunarodnyu neurologicheskiiy zhurnal* = International Neurological Journal 2010;3(33). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12170> (date of address: 12.10.2016).
- Заболелания нервной системы у детей. В 2 т. Т. 1. Пер. с англ. под общ. ред. А.А. Скоромца. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. С. 568. [Nervous system diseases at children. In 2 vol. Vol. 1. Transl. from Engl. under gen. ed. of A.A. Skoromets. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratoriya znaniy, 2013. P. 568. (In Russ.)].
- Педиатрия: национальное руководство. В 2 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 231–60. [Pediatrics: national guidelines. In 2 vol. Vol. 1. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. Pp. 231–60. (In Russ.)].
- Blanco-Grau A., Bonaventura-Ibars I., Coll-Cantí J. et al. Identification and biochemical characterization of the novel mutation *m.8839G>C* in the mitochondrial *ATP6* gene associated with NARP syndrome. *Genes Brain Behav* 2013;12(8):812–20. DOI: 10.1111/gbb.12089. PMID: 24118886.
- Chinnery P., Marjamaa K., Turnbull D., Thorburn D. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004426. DOI: 10.1002/14651858.CD004426.pub2. PMID: 16437486.
- Chowers I., Lerman-Sagie T., Elpeleg O.N. et al. Cone and rod dysfunction in the NARP syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(2):190–3. DOI: 10.1136/bjo.83.2.190. PMID: 10396197.
- Craven L., Tuppen H.A., Greggains G.D. et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA

- disease. *Nature* 2010;465(7294):82–5. DOI: 10.1038/nature08958. PMID: 20393463.
8. D'Aurelio M., Vives-Bauza C., Davidson M.M. et al. Mitochondrial DNA background modifies the bioenergetics of NARP/MILS ATP6 mutant cell. *Hum Mol Genet* 2010;19(2):374–86. DOI: 10.1093/hmg/ddp503. PMID: 19875463.
9. Debray F.G., Lambert M., Lortie A. et al. Long-term outcome of Leigh syndrome caused by the NARP-T8993C mtDNA mutation. *Am J Med Genet A* 2007;143A(17):2046–51. DOI: 10.1002/ajmg.a.31880. PMID: 17663470.
10. Elliott H.R., Samuels D.C., Eden J.A. et al. Pathogenic mitochondrial DNA mutations are common in the general population. *Am J Hum Genet* 2008;83(2):254–60. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.07.004. PMID: 18674747.
11. Holmgren D., Wahlander H., Eriksson B.O. et al. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiologic findings. *Eur Heart J* 2003;24(3):280–8. PMID: 12590906.
12. Kanabus M., Heales S.J., Rahman S. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders. *Br J Pharmacol* 2014;171(8):1798–817. DOI: 10.1111/bph.12456. PMID: 24116962.
13. Keränen T., Kuusisto H. NARP syndrome and adult-onset generalised seizures. *Epileptic Disord* 2006;8(3):200–3. PMID 16987741.
14. Kerrison J.B., Biousse V., Newman N.J. Retinopathy of NARP syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118(2):298–9. DOI: 10.1001/archoph.118.2.298. PMID: 10676807.
15. Kisler J.E., Whittaker R.G., McFarland R. Mitochondrial diseases in childhood: a clinical approach to investigation and management. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(5):422–33. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03605.x. PMID: 20163433.
16. NORD's Rare Disease Information Database. Maternally inherited Leigh syndrome and NARP syndrome. URL: [rarediseases.org/rare-diseases/maternally-inherited-leigh-syndrome-and-narp-syndrome/](http://rarediseases.org/rare-diseases/maternally-inherited-leigh-syndrome-and-narp-syndrome/) (last access date: 21.10.2016).
17. Nuffield Council on Bioethics. Novel techniques for the prevention of mitochondrial DNA disorders: an ethical review. URL: [nuffieldbioethics.org/project/mitochondrial-dna-disorders/](http://nuffieldbioethics.org/project/mitochondrial-dna-disorders/) (last access date: 21.10.2016).
18. Paull D., Emmanuele V., Weiss K.A. et al. Nuclear genome transfer in human oocytes eliminates mitochondrial DNA variants. *Nature* 2013;493(7434):632–7. DOI: 10.1038/nature11800. PMID: 23254936.
19. Sinnatary A., Raut V., Awa A. et al. A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol Neurontol* 2003;24(3):418–26. PMID: 12806294.
20. Tachibana M., Amato P., Sparman M. et al. Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature* 2013;493(7434):627–31. DOI: 10.1038/nature11647. PMID: 23103867.
21. Thorburn D., Rahman S. Mitochondrial DNA-associated Leigh syndrome and NARP. 1993. PMID: 20301352.

## РЕЦЕНЗИЯ

### на книгу К.Ю. Мухина и соавт. «Epileptic encephalopathies and related syndromes in children» (John Libbey Eurotext, 2014)



Вышло в свет классическое руководство по эпилептическим энцефалопатиям (авторы: К.Ю. Мухин, А.А. Холин, М.Б. Миронов, А.С. Петрухин, Н. Holthausen; под ред. О. Dulac), опубликованное на английском языке в ведущем мировом издательстве медицинской литературы John Libbey Eurotext.

В работе над руководством приняли участие ведущие сотрудники Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, а также знаменитые зарубежные специалисты.

Аналогов такого руководства в настоящее время в мире не существует.

Книга написана в лучших традициях медицинской литературы, посвященной описанию синдромов и заболеваний у детей. Она представляет собой полный и четко систематизированный обзор синдромов и заболеваний. Объем книги и подробные дифференциально-диагностические таблицы подчеркивают сложность и особенности диагностики различных форм эпилептических энцефалопатий. Приведенные методы лечения соответствуют современным мировым стандартам.

Представлена великолепная комбинация обзора современной литературы и собственного клинического опыта авторов, а также описание случаев.

Книга богато иллюстрирована; большой интерес представляют не только изображения пациентов, но также фотографии и другая информация, касающаяся ученых, открывших тот или иной синдром.

Макет и содержание книги позволяют легко найти любую тему и делают процесс чтения очень приятным и плодотворным.

Это выдающееся руководство имеет очень большое значение для всех, кто занимается ведением пациентов детского возраста с эпилепсией.

*Dorothee Kasteleijn-Nolst Trenite, MD, PhD, MPH*

## REVIEW

### of the book of K.Yu. Mukhin et al. «Epileptic encephalopathies and related syndromes in children» (John Libbey Eurotext, 2014)

This book is written in the best tradition of medical books on children's syndromes and diseases. It gives a very complete and nice systematic overview of the various syndromes and diseases. The size of the book and clear tables with differential diagnoses emphasizes the complexity in especially diagnosing the various epileptic encephalopathies. Treatment options are given as well and are up to date.

The Russian excellent authors combined literature with a lot of clinical experiences and examples of cases.

Very special is not only the large amount of illustrations of Russian patients, but also of pictures and information concerning colleagues who have been instrumental in recognizing a specific syndrome or disease.

The layout is such that it is easy to find a specific topic and certainly a pleasure to read the book.

This outstanding book is thus a must for all those who work with children and epilepsy.

*Dorothee Kasteleijn-Nolst Trenite, MD, PhD, MPH*

## Уважаемые коллеги!

Мы благодарим всех, кто прислал ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в предыдущем номере нашего журнала.

Правильные ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в «Русском журнале детской неврологии» № 2/2016, стр. 68:

1-й вопрос — ответ 3;  
2-й вопрос — ответ 4;

3-й вопрос — ответ 2;  
4-й вопрос — ответ 7;

5-й вопрос — ответ 4;  
6-й вопрос — ответ 10.

Сегодня мы вновь предлагаем вам проверить свои знания и ответить на предложенные вопросы. Ответы присылайте в редакцию по почте или e-mail: rjcn@epileptologist.ru.

Правильные ответы будут опубликованы в следующем номере журнала.

### ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один правильный ответ

#### I. Мутация в каком из генов служит причиной развития синдрома Ретта в большинстве случаев?

1. *ARX*.
2. *CDKL5*.
3. *SCN1A*.
4. *PCDH19*.
5. *GRIN2A*.
6. *MECP2*.

#### II. Мутация гена *MECP2*, локализованная на X-хромосоме, вызывает клинические проявления заболевания:

1. Только у мальчиков.
2. Преимущественно у девочек.
3. Как у мальчиков, так и у девочек с равной частотой.
4. Преимущественно у мальчиков, но иногда и у девочек.

#### III. Мутация в каком из генов служит причиной развития атипичной формы синдрома Ретта?

1. *ARX*.
2. *CDKL5*.
3. *SCN1A*.
4. *PCDH19*.
5. *GRIN2A*.

#### IV. Какие симптомы характерны для синдрома Ретта?

1. Нормальное развитие до 6–18 мес с последующей утратой сформированных ранее навыков самообслуживания и целенаправленных движений рук.
2. Стереотипные «моющие» движения рук.
3. Потеря речи.
4. Аутизм.
5. Эпилептические приступы.
6. Все перечисленное.

#### V. Какие заболевания относятся к группе митохондриальных?

1. MERRF-синдром.
2. MELAS-синдром.
3. Болезнь Ли.
4. Синдром Ретта.
5. Синдром Ангельмана.
6. NARP-синдром.
7. Все перечисленное.
8. Все перечисленное, кроме 4, 5.
9. Все перечисленное, кроме 2, 5.

#### VI. Какие препараты могут вызвать ухудшение и не должны назначаться при синдроме Драве?

1. Вальпроат.
2. Карбамазепин.
3. Топирамат.
4. Ламотриджин.
5. Окскарбазепин.
6. Стирипентол (в комбинированной терапии).
7. Клобазам.
8. Все перечисленное.
9. Верны 2, 4, 5.
10. Все перечисленное, кроме 2, 4, 5.
11. Все перечисленное, кроме 2, 3, 4.

#### VII. Какие препараты могут вызвать ухудшение при синдроме псевдо-Леннокса?

1. Вальпроат.
2. Топирамат.
3. Карбамазепин.
4. Окскарбазепин.
5. Сукцинимиды.
6. Бензодиазепины.
7. Сультам.
8. Все перечисленное.
9. Верны 1, 2, 6, 7.
10. Верны 3, 4.

# Информация для авторов

## Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Русский журнал детской неврологии», следует руководствоваться **обновленными правилами**:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

**Структура оригинальной статьи:** введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – 2000–5000 знаков с пробелами. **Количество ключевых слов должно составлять от 10 до 50.**

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование неопределенных сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится в **алфавитном порядке**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы 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 тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты диссертаций** указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

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

**Все поступающие статьи рецензируются.**

**Присланные материалы обратно не возвращаются.**

**Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.**

**Авторы могут присылать свои материалы по адресу:** 115211, Москва, ул. Борисовские пруды, д. 13, корп. 2 либо по электронной почте [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru) ответственному секретарю О.А. Пылаевой.

