

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Клиническое значение
эпилептиформной активности
на электроэнцефалограмме*

*Возможности применения
антиэпилептических препаратов
в лечении тиков и синдрома
Туретта у детей*

*Поражение органа зрения
у пациентов с туберозным
склерозом*

*Эффективность руфинамида
в лечении фармакорезистентной
фокальной эпилепсии
в педиатрической практике*

Синдром Фелан–МакДермид

ТОМ 11

№

4

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



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

www.rjcn.ru

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 эпиплексии (EUREPA), Королевского медицинского общества Великобритании (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 11
№ 4
2 0 1 6

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: rjcn@abvpress.ru
www.abvpress.ru

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

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

Корректор В.Е. Ефремова
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 ПИ
№ ФС 77-22926 от 12 января 2006 г.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

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

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

Русский журнал
детской неврологии.
2016. Том 11. № 4. 1—62.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 88083

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии 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 последипломного 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 нейроиммунолог, заведующий кафедрой детской неврологии факультета последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (Донецк, Украина)

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета 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, нейроредиад, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

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

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения нейроредиад 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

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
№ 4
2016

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

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

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

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

Proofreader V.E. Efremova
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 (ФИИ 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. № 4. 1–62.

© PH "ABV-Press", 2016

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC

2,000 copies

www.rjcn.ru

EDITORIAL BOARD

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

Belopasov Vladimir V., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical 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. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

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

Fedin Anatoliy I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the 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

Л.Ю. Глухова

Клиническое значение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме 8

В.П. Зыков, Э.А. Каширина, Ю.В. Наугольных

Возможности применения антиэпилептических препаратов в лечении тикозных гиперкинезов и синдрома Туретта у детей 20

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

А.С. Ольшанская, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко

Поражение органа зрения у больных с туберозным склерозом (обзор литературы) 27

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.Ю. Бобылова, М.А. Никитина, К.Ю. Мухин, А.В. Куликов

Синдром Фелан—МакДермид (del 22q13 и r(22)): обзор литературы и 2 случая 33

С.Л. Куликова, С.А. Лихачев, С.А. Белая, Т.В. Свинковская, А.Р. Кашина

Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES): обзор литературы и собственные наблюдения 45

И.О. Щедеркина, К.А. Орлова, И.Е. Колтунов, М.Ю. Дорофеева

Эффективность руфинамида в лечении фармакорезистентной фокальной эпилепсии в педиатрической практике 54

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

Тестовый контроль 61

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 62

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

L.Yu. Glukhova

Clinical significance of epileptiform activity in electroencephalogram 8

V.P. Zykov, E.A. Kashirina, Yu.V. Naugol'nykh

Possibilities for antiepileptic drugs use in the treatment of tic hyperkinesia and Tourette syndrome in children. . . . 20

REVIEWS AND LECTURES

A.S. Ol'shanskaya, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko

Lesions of vision organ in patients with tuberous sclerosis (review of literature) 27

CASE REPORTS

M.Yu. Bobylova, M.A. Nikitina, K.Yu. Mukhin, A.V. Kulikov

Phelan–McDermid syndrome (del 22q13 and r(22)): literature review and 2 case reports. 33

S.L. Kulikova, S.A. Likhachev, S.A. Belaya, T.V. Svinkovskaya, A.R. Kashyna

**Fever-induced refractory epileptic encephalopathy (FIRES) in schoolchildren:
literature review and own observations 45**

I.O. Shchederkina, K.A. Orlova, I.E. Koltunov, M.Yu. Dorofeeva

Efficacy of rufinamide in the treatment of drug-resistant focal epilepsy in paediatric practice 54

ADVANCED TRAINING

Test Check. 61

INFORMATION FOR AUTHORS. 62

Клиническое значение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме

Л.Ю. Глухова

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 143397 Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Лариса Юрьевна Глухова center@epileptologist.ru

В статье рассмотрены вопросы специфичности и чувствительности эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Эпилептиформная активность — это острые волны и пики на ЭЭГ. Нормальная ЭЭГ не исключает диагноза эпилепсии и, наоборот, обнаружение эпилептиформной активности на ЭЭГ не обязательно связано с эпилепсией. Для обнаружения эпилептиформной активности у больных эпилепсией может потребоваться проведение нескольких ЭЭГ. Вероятность выявления эпилептиформной активности увеличивает проведение ЭЭГ во сне с применением различных способов активации (гипервентиляция, ритмическая фотостимуляция, депривация сна). Обнаруженную эпилептиформную активность на ЭЭГ следует интерпретировать в соответствии с клинической картиной. Рассматриваются вопросы классификации эпилептиформной активности и дифференциальной интерпретации от других видов электрической активности. Представлены основные эпилептиформные паттерны, их нейрофизиологическая основа и клиническая корреляция.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептиформная активность, электроэнцефалограмма, гипервентиляция, депривация сна, ритмическая фотостимуляция

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-4-8-19

CLINICAL SIGNIFICANCE OF EPILEPTIFORM ACTIVITY IN ELECTROENCEPHALOGRAM

L. Yu. Glukhova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;
6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow 143397, Russia

The article is devoted to some issues of sensitivity and specificity of epileptiform activity in the electroencephalogram (EEG). Epileptiform activity — it is sharp waves and spikes on EEG. Normal EEG does not exclude the diagnosis of epilepsy and vice versa: presence of epileptiform activity on EEG is not necessarily caused by epilepsy. Several EEGs may be needed to detect epileptiform activity in patients with epilepsy. EEG recording during sleep with the use of different activation methods (hyperventilation, rhythmic photic stimulation, sleep deprivation) can increase the probability of epileptiform activity detection. Clinical presentation should be taken into account while interpreting EEG results with registered epileptiform activity. The issues of epileptiform activity classification and differential interpretation of other electrical activity types are also discussed in the article. Main epileptiform patterns, their neurophysiological basis and correlation with clinical manifestations are described.

Key words: epilepsy, epileptiform activity, electroencephalogram, hyperventilation, sleep deprivation, rhythmic photic stimulation

После описания немецким психиатром Хансом Бергером в 1929 г. электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека началась новая эра развития эпилептологии. Вместе с тем значительный прогресс в развитии ЭЭГ как важного клинического инструмента произошел в 1935 г., когда группой американских ученых в Бостоне — Фредериком Гиббсом, Хэллоуэллом Дэвисом и Уильямом Ленноксом — были представлены впечатляющие ЭЭГ 12 детей с эпилептическими приступами *petit mal* [46, 47].

Эпилептиформная активность представляет собой электрические колебания головного мозга в виде острых волн и пиков, значительно (более 50 %) отличающиеся от фоновой активности и, как правило

(но не обязательно), обнаруживающиеся на ЭЭГ у лиц, страдающих эпилепсией [60, 64, 72, 89].

Эпилептиформная активность в виде пиков и острых волн в межприступном периоде представляет собой суммирование возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов, связанных с гиперсинхронным нейрональным разрядом, пароксизмальным смещением деполяризации и последующей гиперполяризацией. При этом различное проявление на ЭЭГ эпилептиформной активности отражает стремительность нейрональной синхронизации и путь, по которому разряд распространяется в коре головного мозга [72].

Несмотря на общее согласие в отношении характеристик эпилептиформной активности, имеются проблемы терминологии [72]. Названия «эпилептическая активность», «судорожный разряд» были подвергнуты критике в связи с тем, что подобные изменения на ЭЭГ могут возникать как у людей с эпилепсией, так и у лиц, у которых никогда не было эпилептических приступов. Даже термин «пароксизмальный разряд», несмотря на то, что он более осторожный, не нашел общего признания [65]. Названия «эпилептоидная активность» (т.е. подобная эпилептической) следует избегать, так как приставка «эпи» вводит в заблуждение практического врача и может приводить к клиническим ошибкам, индуцируя установление диагноза. Более того, в настоящее время ЭЭГ является единственным объективным методом регистрации корковых нейрональных разрядов, и появление в заключении размытого описания «схожести некоего паттерна с эпилептиформными изменениями» ставит под сомнение объективность обследования. Некорректно выглядит и термин «повышенная судорожная готовность», который был применен в экспериментах на животных для изучения воздействия на мозг разных конвульсогенных агентов [22]. Наиболее аккуратным был признан термин «эпилептиформная активность», который хоть и демонстрирует основной эпилептический патофизиологический механизм, но его изолированное наличие без клинической картины не устанавливает диагноз «эпилепсия» [65]. Кроме этого, общепринятым термином, определяющим эпилептиформную активность (эпилептиформный паттерн, ЭЭГ-картину эпилептического приступа), признается «разряд» [64]. Но «разряд» также рассматривается как совокупность или группа волн, паттернов на ЭЭГ [3, 34], и он не всегда точно отражает определение некоторых эпилептиформных феноменов на ЭЭГ, например, это может быть пик-волновой паттерн (т.е. один специфичный комплекс эпилептиформной морфологии) или диффузный разряд пик-волновой активности (группа специфичных по морфологии комплексов пик — медленная волна с диффузным распространением).

Эпилептиформная активность не является специфическим ЭЭГ-феноменом у больных эпилепсией. Так, при проведении стандартной (рутинной) ЭЭГ в общей группе взрослых пациентов с эпилепсией частота обнаружения эпилептиформной активности варьирует от 29 до 55 % [72]. Но повторные ЭЭГ (до 4 исследований) с депривацией сна увеличивают вероятность выявления эпилептиформных изменений у больных эпилепсией до 80 % [80]. Длительный ЭЭГ-мониторинг повышает выявляемость эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных эпилепсией на 20 % [80]. Запись ЭЭГ во сне повышает выявляемость эпилептиформных изменений до 85–90 % [37]. Во время эпилептического приступа представленность иктакльной эпилептиформной активности на ЭЭГ

достигает уже 95 %, однако при некоторых фокальных эпилептических приступах, исходящих из глубинных отделов коры с небольшой проекцией на поверхность, характерные для эпилептического приступа изменения могут не регистрироваться [43].

Чувствительность межприступной эпилептиформной активности на ЭЭГ зависит от многих факторов. Эпилептический синдром, по всей вероятности, играет ведущую роль по влиянию на частоту обнаружения межприступных эпилептиформных изменений на ЭЭГ [72]. Например, у пациентов с детской абсансной эпилепсией, при синдроме Леннокса–Гастро, роландической эпилепсии, синдроме Веста почти всегда обнаруживаются специфические эпилептиформные изменения уже на первой ЭЭГ. При мезиальной височной эпилепсии редко требуются повторные ЭЭГ для обнаружения эпилептиформной активности, тогда как лобная, теменная, затылочная эпилепсии часто имеют нормальную межприступную ЭЭГ даже при многократных записях [70]. Кроме этого, ЭЭГ имеет более низкую чувствительность у пациентов, имевших одиночный эпилептический приступ или уже принимающих антиэпилептические препараты (АЭП), — в этих случаях вероятность обнаружения составляет 12–50 % [72].

Отсутствие специфических межприступных эпилептиформных изменений на ЭЭГ при некоторых формах эпилепсии связывают с глубокой локализацией очага раздражения, тангенциальным диполем или недостаточным вовлечением в эпилептический разряд областей коры головного мозга, что уменьшает вероятность обнаружения эпилептиформной активности при скальповой ЭЭГ. В связи с этим врачи по-прежнему должны полагаться на клиническую оценку в диагностике эпилептических приступов [72].

Классическая эпилептиформная активность на ЭЭГ может обнаруживаться в популяции людей без эпилепсии, что, вероятно, связано с генетической предрасположенностью этих лиц, но при этом они не всегда имеют восприимчивость к развитию эпилептических приступов [72]. Согласно большому популяционному исследованию R.P. Gregory и соавт., проведенному в 1993 г. среди 13658 здоровых взрослых молодых людей в возрасте 17–25 лет, проходивших обучение в учебных заведениях военно-воздушных сил Великобритании, эпилептиформная активность выявлена в 0,5 % случаев (69 человек), из которых в 58 % (44 обследованных) случаев эпилептиформная активность обнаруживалась только при проведении ритмической фотостимуляции (РФС), причем никто из них не имел серьезных заболеваний в анамнезе. Дальнейшее наблюдение за период от 5 до 29 лет показало, что только у 1 из обследованных развилась эпилепсия [49]. У 2 % взрослых в популяции без эпилептических приступов запись ЭЭГ во сне обнаруживает эпилептиформные изменения [72].

Чаще эпилептиформная активность обнаруживается в популяции детей без эпилептических приступов. Согласно нескольким большим популяционным исследованиям ЭЭГ у здоровых детей в возрасте 6–13 лет, на ЭЭГ выявлены эпилептиформные изменения (региональные и генерализованные) у 1,85–5,0 % детей [19, 32, 66]. Лишь у 5,3–8,0 % детей, у которых была обнаружена эпилептиформная активность на ЭЭГ, в дальнейшем развились эпилептические приступы [18, 32]. В одном из последних исследований ЭЭГ у 393 здоровых детей в возрасте 12–60 мес было показано, что распространенность эпилептиформной активности у детей в возрасте до 5 лет составила 0,76 %, что значительно ниже, чем у детей старшего возраста [23].

Особенно интересны результаты исследований ЭЭГ у пациентов без эпилептических приступов, но с различными заболеваниями головного мозга — при объемных поражениях головного мозга, таких как абсцессы и медленно растущие опухоли, после перенесенной тяжелой черепно-мозговой травмы, инсульта, при врожденном повреждении головного мозга и др. Частота обнаружения эпилептиформной активности на ЭЭГ у этих пациентов достигает 10–30 %. У 14 % этих пациентов впоследствии развиваются эпилептические приступы [72, 93].

Исследование, проведенное в 2006 г. М. Wolff и соавт., показало высокую частоту выявляемости региональной эпилептиформной активности в виде доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) на ЭЭГ у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ): среди 24 пациентов в 62 % случаев (15 детей с разной степенью ПВЛ) на ЭЭГ обнаруживались ДЭПД, и лишь у 3 (12,5 %) из них диагностирована эпилепсия. Эти результаты позволили авторам предположить, что ПВЛ является пусковым механизмом для данного генетического признака (ДЭПД на ЭЭГ) [92]. Высокая частота эпилептиформной активности у пациентов с ПВЛ и детским церебральным параличом (ДЦП) при отсутствии эпилепсии подтверждается в работе К.Ю. Мухина и соавт. [18]. В работе Г.В. Кузьмича у пациентов с ДЦП при отсутствии эпилепсии эпилептиформная активность на ЭЭГ выявлялась в 44,5 %, при этом практически половину из них (48,3 % от всей регистрируемой эпилептиформной активности) составили ДЭПД [13].

Эпилептиформная активность может выявляться у пациентов с генетической патологией без эпилептических приступов, например, у 23 % детей с синдромом ломкой X-хромосомы даже при отсутствии эпилептических приступов обнаруживается эпилептиформная активность на ЭЭГ, в большинстве случаев имеющая характер ДЭПД [27, 74].

Эпилептиформная активность по типу ДЭПД может выявляться у детей со снижением школьной успеваемости, проявлениями синдрома гиперактивности

с дефицитом внимания, заикания, дислексии, при аутистических расстройствах и др. [6, 20, 84].

Генерализованные комплексы пик — медленная волна имеют место примерно у 10 % родителей и 35 % других членов семьи пациентов с тонико-клоническими приступами и генерализованной эпилептиформной активностью на ЭЭГ [41].

Эпилептиформная активность в виде диффузных и мультирегиональных пиков, острых волн может обнаруживаться у пациентов с метаболическими энцефалопатиями без эпилептических приступов — при диализной деменции, гипокальциемии, уремической энцефалопатии, эклампсии, тиреотоксикозе, энцефалопатии Хашимото [72]. Эпилептические приступы могут развиваться у некоторых из этих пациентов, но далеко не всегда [72]. Генерализованные эпилептиформные разряды были зарегистрированы у 8–9 % пациентов с хронической почечной недостаточностью [53]. Некоторые препараты, такие как хлорпромазин, литий и клозапин, особенно в высоких дозах, могут провоцировать появление эпилептиформной активности [72]. Отмена барбитуратов у пациентов без эпилепсии иногда может привести к появлению генерализованных эпилептиформных разрядов и фотопароксизмального ответа на ЭЭГ [72].

Однако несмотря на то, что эпилептиформная активность может выявляться у людей без эпилептических приступов и, наоборот, у пациентов с некоторыми формами эпилепсии эпилептиформная активность не обнаруживается, ее особое значение подчеркивается в диагностике эпилепсии. R.S Fisher и S. Cordova, изучавшие роль ЭЭГ в диагностике эпилепсии, пришли к следующим выводам:

- нормальная ЭЭГ не исключает эпилепсию;
- наличие пиков и острых волн на ЭЭГ само по себе не диагностирует эпилепсию;
- ЭЭГ во время эпилептического приступа обычно имеет изменения;
- глубинные лобные приступы или максимально локализованные эпилептические приступы могут не сопровождаться иктальными изменениями на ЭЭГ;
- ЭЭГ может помочь классифицировать типы эпилептических приступов;
- ЭЭГ может помочь локализовать фокальный эпилептический приступ;
- повторная ЭЭГ, ЭЭГ сна и активирующие пробы позволяют обнаружить патологическую активность;
- в наиболее сложных случаях может потребоваться проведение видео-ЭЭГ-мониторинга [43].

Эпилептиформная активность ярко демонстрирует корковую возбудимость и гиперсинхроню. Наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ помогает установить клинический диагноз эпилепсии, определить

ее форму, подобрать АЭП, определиться с возможностью хирургического лечения эпилепсии [72].

Регулярное проведение ЭЭГ является полезным для прогнозирования по меньшей мере в 3 ситуациях:

1) ЭЭГ дает важную информацию для классификации типов эпилептических приступов и различных эпилептических синдромов, что нередко помогает в прогнозировании течения эпилептического синдрома [11];

2) ЭЭГ предоставляет возможность прогнозирования рецидива эпилептических приступов после 1-го приступа [2]. Исследование 347 детей с единичным неспровоцированным эпилептическим приступом показало, что наличие эпилептиформных изменений на ЭЭГ было связано с рецидивом у 54 % из них, а в тех случаях, когда ЭЭГ была нормальной, рецидив наблюдался у 25 % детей [81]. У взрослых ЭЭГ после 1-го приступа оказывается особенно полезной при дебюте идиопатических форм эпилепсии: если две ЭЭГ (рутинная и с депривацией сна) являются нормальными, частота рецидивов составляет 12 % в течение 2 лет, в то время как если на 1 или обеих ЭЭГ эпилептиформная активность обнаруживается, частота рецидивов увеличивается до 83 % [85];

3) ЭЭГ в ряде случаев позволяет предоставить информацию о рецидиве эпилептических приступов на фоне отмены или после отмены АЭП [2]. Нормальная ЭЭГ считается важным условием хорошего прогноза после отмены АЭП [62]. Сопряжены с высоким риском рецидива такие изменения на ЭЭГ, как, например, фоточувствительность, полипик-волновая активность, региональная эпилептиформная активность при симптоматических формах эпилепсии [68]. При наличии эпилептиформной активности на ЭЭГ риск рецидива примерно в 2 раза больше, чем при нормальной ЭЭГ, тогда как прогностическая ценность неэпилептиформных изменений на ЭЭГ четко не установлена [90].

Кроме этого, некоторые специфические ЭЭГ-паттерны (как, например, региональное продолженное замедление, преходящие ритмичные дельта-волны, периодические латерализованные эпилептиформные паттерны, трифазные волны) могут сигнализировать о возможном локальном повреждении головного мозга, а также о нарушениях функции головного мозга различного генеза (метаболических, токсических, аноксических, травматических и др.) [14, 53, 55].

Существует несколько способов повысить вероятность обнаружения эпилептиформных изменений на ЭЭГ. Наиболее важными активирующими методами являются депривация сна, сон, гипервентиляция, РФС, проба с открыванием и закрыванием глаз, некоторые другие активирующие процедуры [72, 82].

Провокация межприступных эпилептиформных разрядов при предъявлении гипервентиляции

наблюдается в 22,2 % случаев у пациентов с генерализованными формами эпилепсии и в 6,0–10,7 % случаев — при фокальных формах эпилепсии [61, 78]. В одном проспективном многоцентровом исследовании, проведенном в Великобритании [57], из 3170 пациентов с подозрением на эпилепсию или возможную эпилепсию лишь у 2,2 % развились эпилептические приступы, спровоцированные гипервентиляцией. Из эпилептических приступов, возникших на фоне гипервентиляции, доминировали абсансы, но только у 0,03 % пациентов развился генерализованный тонико-клонический приступ.

При предъявлении РФС в целом 5–10 % всех больных эпилепсией имеют фотопароксизмальный ответ на ЭЭГ [80, 91]. Показано, что фотопароксизмальная реакция имела место у 15,2 % пациентов с генерализованными формами эпилепсии и только у 2,7 % пациентов с фокальными формами эпилепсии [91]. В одном из последних проспективных многоцентровых исследований, проведенном в Великобритании, из 5383 пациентов с предполагаемым диагнозом эпилепсии при предъявлении РФС у 0,7 % были спровоцированы эпилептические приступы (из них в 92,3 % случаев — генерализованные приступы, преимущественно в виде эпилептического миоклонуса и абсансов, и в 7,7 % — фокальные приступы), а риск провокации генерализованных тонико-клонических приступов составил 0,04 % [87].

Депривация сна увеличивает вероятность обнаружения эпилептиформной активности на 30–70 % в тех случаях, когда первоначальная ЭЭГ ее не демонстрирует [72]. Во сне эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрируется примерно у 40 % больных эпилепсией, у которых эпилептиформные изменения не были отмечены в бодрствовании [72].

Сон является высокоэффективным методом провокации эпилептиформной активности (рис. 1). Эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрируется во время сна примерно у 40 % больных эпилепсией, у которых эпилептиформные изменения не были отмечены в бодрствовании [37, 72]. У большинства пациентов эпилептиформная активность возникает во сне в течение 15–30 мин после начала сна. На сегодняшний день сон является рутинной активирующей процедурой при ЭЭГ. Представленность эпилептиформной активности во сне зависит от 2 состояний сна, которые отличаются между собой различными физиологическими механизмами. В NREM-сне (non-rapid eye movement, «сон без быстрого движения глаз»; в русскоязычной литературе известен как фаза медленного сна), особенно в I и II стадиях, происходит появление или нарастание как диффузных, так и региональных эпилептиформных изменений даже при отсутствии клинической манифестации эпилептических приступов [75]. В REM-сне (rapid eye

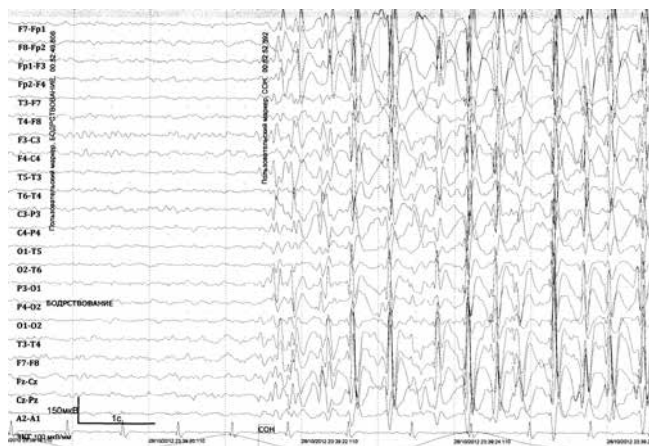


Рис. 1. Пациентка Ц.А., 8 лет. Диагноз: идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним дебютом (синдром Панайотопулоса), атипичное течение с паттерном продолженной эпилептиформной активности во сне. Электроэнцефалограмма погружения из пассивного бодрствования в 1-ю стадию сна (N1). В состоянии пассивного бодрствования регистрируется альфа-ритм частотой 10 Гц; погружение в сон немедленно вызывает появление диффузных высокоамплитудных билатерально-асинхронных комплексов пик — медленная волна (морфология доброкачественных эпилептиформных паттернов детства) с региональным акцентом в левой центрально-задневисочно-теменной области

Fig. 1. Patient Ts.A., 8 y. o., female. Diagnosis: early-onset idiopathic occipital epilepsy (Panayiotopoulos syndrome), atypical course with continued epileptiform activity during sleep. Electroencephalogram at the transitional stage between passive wakefulness and first stage of sleep (N1). Alpha rhythm with a frequency of 10 Hz is registered during passive wakefulness. Transition into sleep immediately causes appearance of diffuse high-amplitude bilateral asynchronous spike — slow wave complexes (morphology of benign epileptiform discharges of childhood) primarily located in the left central posterior temporoparietal area

movement, «сон с быстрым движением глаз»; в русскоязычной литературе известен как фаза быстрого сна) диффузные эпилептиформные разряды, наоборот, блокируются, а региональные эпилептиформные изменения становятся более локализованными, что связано с уменьшением таламокортикальных синхронизирующих механизмов и десинхронизацией корковых нейронов [75].

Эпилептиформная активность представляет собой неоднородную группу потенциалов головного мозга в виде пиков, острых волн, комбинации пиков и острых волн с медленными колебаниями, которые могут отличаться друг от друга не только периодом и формой, но и амплитудой, регулярностью, синхронностью, распределением, реактивностью, частотой и ритмичностью. Комплексы пик — медленная волна, острая—медленная волна — это 2 (или более) последовательные волны, имеющие характерную форму [64].

Н.О. Lüders и S. Noachtar предложили подробную систематику эпилептиформной активности, которая отражает и особо подчеркивает гетерогенность различных ее видов:

- пики;
- острые волны;

- доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД);
- пик-волновые комплексы;
- медленные комплексы пик — медленная волна;
- комплексы пик — медленная волна 3 Гц;
- полипики;
- гипсаритмия;
- фотопароксизмальная реакция;
- ЭЭГ эпилептического приступа;
- ЭЭГ эпилептического статуса [60].

Вместе с тем универсальная систематизация эпилептиформной активности так и не определена [72].

Следует отличать межприступную (интериктальную) эпилептиформную активность, которая не ассоциируется с клинической картиной эпилептического приступа, от ЭЭГ-картины эпилептических приступов [64].

Пики (спайки) — эпилептиформный феномен, отличный от основной активности и имеющий пикообразную форму. Период пика составляет 40–70 мс; в некоторых источниках есть указания на 80 мс [60]. Это специфичный эпилептиформный паттерн, который наблюдается в рамках различных форм эпилепсии (генерализованных и фокальных). Одиночные пики встречаются исключительно редко, обычно они предшествуют появлению медленных волн [1]. Важным является отличие пиков от физиологических паттернов, особенно во сне. В детском возрасте эти волны нередко имеют особенно заостренный внешний вид и могут быть неверно истолкованы как пики или комплексы пик — медленная волна [60, 65].

Острая волна — эпилептиформный феномен, отличный от основной активности, период которого составляет 70–200 мс [60]. Острые волны могут встречаться при различных формах эпилепсии. Острые волны так же, как и пики, могут регистрироваться в виде региональных, мультирегиональных и генерализованных феноменов. Острая волна может встречаться как изолированно (особенно при фокальных формах эпилепсии), так и предшествуя медленной волне. Очень необычный тип повторяющихся медленных острых волн может обнаруживаться у недоношенных детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием; эти острые волны имеют преимущественно положительную полярность и отражаются в основном в роландической области с возможным максимумом в вертексном отделе [35].

Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (ДЭПД) — региональные или мультирегиональные острые волны, за которыми следуют негативные медленные волны с меньшей амплитудой, чем негативно направленная острая волна [60] (рис. 2). Этот паттерн легко узнаваем благодаря типичной морфологии, напоминающей комплекс QRST на электрокардиограмме [15]. Если эти волны возникают

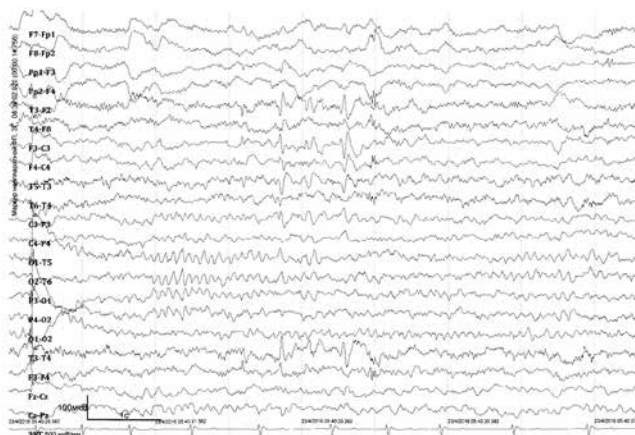


Рис. 2. Пациент Л.Н., 6 лет. Диагноз: идиопатическая фокальная эпилепсия детского возраста с центрo-темпoральными пиками (роландическая эпилепсия). Электроэнцефалограмма, бодрствование. Регистрируются региональные серпигинованные комплексы пик — медленная волна в левой центрально-височной области (морфология доброкачественных эпилептиформных паттернов детства)
Fig. 2. Patient L.N., 6 y. o., male. Diagnosis: idiopathic childhood focal epilepsy with centrotemporal spikes (rolandic epilepsy). Electroencephalogram during wakefulness. Regional grouped spike — slow wave complexes are detected in the left centrotemporal region (morphology of benign epileptiform discharges of childhood)

в центрально-височной области, они также имеют название «роландические пики» [64]. Для ДЭПД характерна тенденция к группированию (дуплеты, триплеты и т. д.), а также усиление их представленности и амплитуды в NREM-сне (см. рис. 1). ДЭПД обнаруживаются в детском возрасте (от 2 до 15 лет). С наступлением пубертата выраженность ДЭПД уменьшается, и они в большинстве случаев постепенно исчезают после 15 лет. Предполагается, что данный паттерн является возрастзависимым и генетически детерминированным с аутосомно-доминантным наследованием с низкой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью [38]. ДЭПД могут встречаться при многих формах эпилепсии (чаще при идиопатической фокальной и эпилептических энцефалопатиях детского возраста), при различных заболеваниях, не связанных с эпилепсией (например, при тиках, синдроме гиперактивности с дефицитом внимания и др.), а также у здоровых детей [17]. Частота встречаемости ДЭПД в популяции детей достигает 5 % [38]. Лишь у 8–12 % детей, имеющих ДЭПД на ЭЭГ, развивается эпилепсия [18, 38].

Комплекс пик — медленная волна представляет собой паттерн, состоящий из пика и следующей за ним медленной волны [60]. Наиболее часто комплексы пик — медленная волна регистрируются в виде генерализованных разрядов, представленность и амплитуда которых усиливаются в NREM-сне при гипервентиляции и РФС. Комплексы пик — медленная волна высокоспецифичны для идиопатических генерализованных форм эпилепсии детского и юношеского возраста.

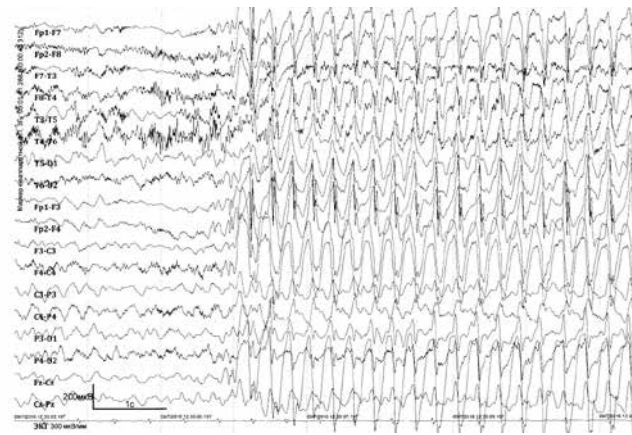


Рис. 3. Пациентка М.С., 6 лет. Диагноз: детская абсансная эпилепсия. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Спонтанно зарегистрирован генерализованный эпилептиформный разряд в виде регулярных высокоамплитудных комплексов пик — медленная волна частотой 3 Гц и продолжительностью 11 с, клинически сопровождавшийся остановкой взора с отсутствием реактивности (клинико-электроэнцефалографическая картина простого типичного абсанса)
Fig. 3. Patient M.S., 6 y. o., female. Diagnosis: childhood absence epilepsy. Electroencephalogram during wakefulness. A generalized epileptiform discharge, presented by regular high-amplitude spike — slow wave complexes with a frequency of 3 Hz and duration of 11 seconds, was spontaneously detected. Clinical manifestations included gaze stopping with a lack of reactivity (clinical and electroencephalographic picture of the simple typical absence seizure)

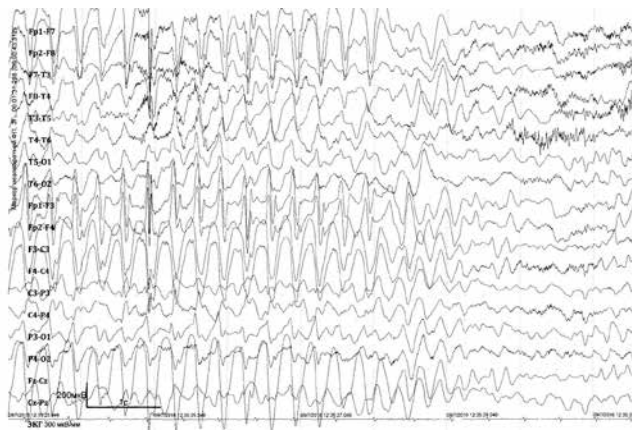


Рис. 4. Пациентка М.С., 6 лет. Диагноз: детская абсансная эпилепсия. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Продолжение генерализованного эпилептиформного разряда в виде регулярных высокоамплитудных комплексов пик — медленная волна частотой 3 Гц. В конце разряда отмечается снижение частоты комплексов до 2,75 Гц
Fig. 4. Patient M.S., 6 y. o., female. Diagnosis: childhood absence epilepsy. Electroencephalogram during wakefulness. Continuation of generalized epileptiform discharge, presented by regular high-amplitude spike — slow wave complexes with a frequency of 3 Hz. A decrease in a frequency (to 2.75 Hz) is observed at the end of the discharge

В виде единичных паттернов комплексы пик — медленная волна (или острая—медленная волна) встречаются при криптогенных и симптоматических формах парциальной эпилепсии.

Комплекс пик — медленная волна частотой 3 Гц — регулярный разряд генерализованных паттернов,

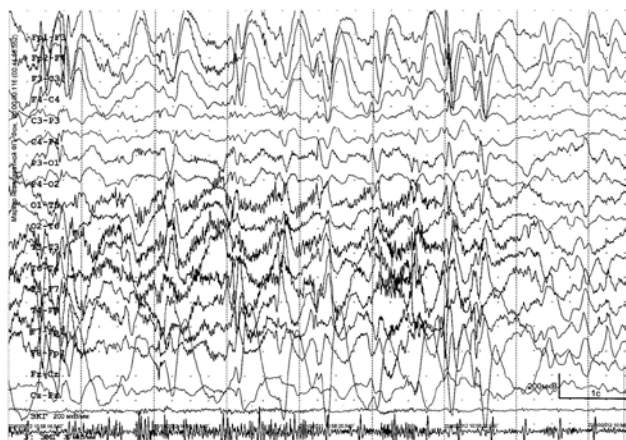


Рис. 5. Пациентка О.А., 2 года. Диагноз: синдром Леннокса—Гасто. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Зарегистрирован спонтанный диффузный билатерально-асинхронный эпилептиформный разряд в виде регулярных высокоамплитудных медленных комплексов пик — медленная волна частотой 1,5–2 Гц, с региональным преобладанием в левой затылочной области, продолжительностью 6 с

Fig. 5. Patient O.A., 2 y. o., female. Diagnosis: Lennox—Gastaut syndrome. Electroencephalogram during wakefulness. A spontaneous diffuse bilateral asynchronous epileptiform discharge, presented by regular high-amplitude spike — slow wave complexes with a frequency of 1.5–2 Hz with regional predominance in the left occipital area and duration of 6 seconds, was detected

состоящих из пиков с последующей медленной волной частотой 2,5–3,5 Гц (рис. 3, 4). Согласно классификации нарушений ЭЭГ, для отнесения паттернов в данную группу продолжительность этих комплексов должна составлять более 3 с [60]. Комплекс пик — медленная волна частотой 3 Гц представляет собой сложный феномен, который состоит из 4 компонентов: начальный позитивный переход, 2 негативных пика и конечная негативная волна. Амплитуда «классических» пиков варьирует в зависимости от продолжительности разряда и обычно снижается к концу разряда. Конечная негативная волна завершает комплекс и представляет собой высокоамплитудное медленное негативное отклонение, период которого составляет более 200 мс. Частота комплексов во время разряда не постоянна: в начале разряда она составляет 3–4 Гц, а к финалу снижается до 2,5 Гц. Характерно амплитудное преобладание паттернов в лобных отведениях. В NREM-сне отмечается активация пик-волновых комплексов в 100 % случаев. При этом продолжительность разрядов во время сна укорачивается и одновременно возможно некоторое замедление частоты комплексов [38]. Данный паттерн характерен для приступов типичных абсансов в рамках абсансных форм эпилепсии — детской абсансной эпилепсии, юношеской абсансной эпилепсии, эпилепсии с миоклоническими абсансами (синдром Тассинари) и некоторых других.

Медленные комплексы пик — медленная волна представляют собой нерегулярные разряды комплексов пик (чаще — острая волна) — медленная волна частотой

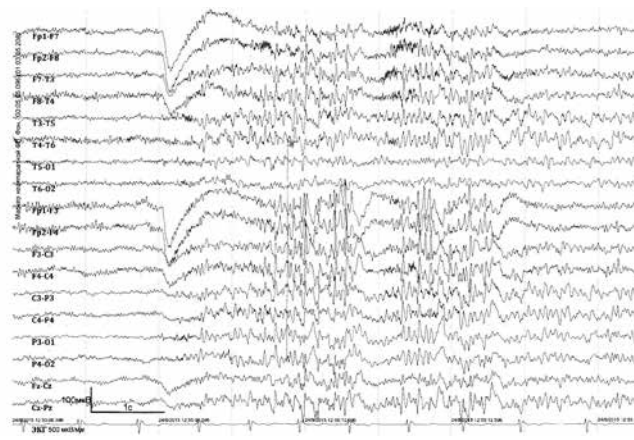


Рис. 6. Пациентка И.И., 14 лет. Диагноз: идиопатическая генерализованная эпилепсия с эпилептическим миоклонусом век. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Сразу после закрывания глаз регистрируются 2 следующих друг за другом генерализованных эпилептиформных разряда за 4,5 с высокоамплитудных полипиков общей продолжительностью 4,5 с

Fig. 6. Patient I.I., 14 y. o., female. Diagnosis: idiopathic generalized epilepsy with epileptic myoclonus of the eyelids. Electroencephalogram during wakefulness. Two consecutive generalized epileptiform high-amplitude polyspike discharges with total duration of 4.5 seconds are recorded immediately after closing the eyes

менее 2,5 Гц (рис. 5). Согласно классификации нарушений ЭЭГ, продолжительность этих комплексов должна составлять более 3 с [60]. Характерной особенностью этого паттерна является тенденция к усилению выраженности изменений во время NREM-сна [31]. Медленные комплексы пик — медленная волна характерны для эпилептических энцефалопатий, прежде всего синдрома Леннокса—Гасто. Появление этого эпилептиформного паттерна на ЭЭГ является неблагоприятным прогностическим признаком, особенно в сочетании с замедлением основной активности фоновой записи.

Полипик (множественные пики) определяются как группа генерализованных билатерально-синхронных следующих друг за другом 3 и более пиков с частотой более 10 Гц [60]. Каждая группа полипиков может завершаться медленной волной (полипик-волновые комплексы) (рис. 6). Генерализованные полипики являются специфичным паттерном для миоклонических форм эпилепсии, таких как юношеская миоклоническая эпилепсия, доброкачественная миоклоническая эпилепсия младенчества, фотосенситивная эпилепсия. Однако этот паттерн может встречаться и при фокальных формах эпилепсии, у пациентов с синдромом Леннокса—Гасто, а также в случаях прогрессирующих эпилепсий с миоклонусом (болезни Лафора, Унферрихта—Лундборга и др.).

Гипсаритмия — эпилептиформный паттерн, характеризующийся нерегулярной диффузной продолженной высокоамплитудной (более 300 мкВ) медленноволновой активностью (1–3 Гц), на фоне

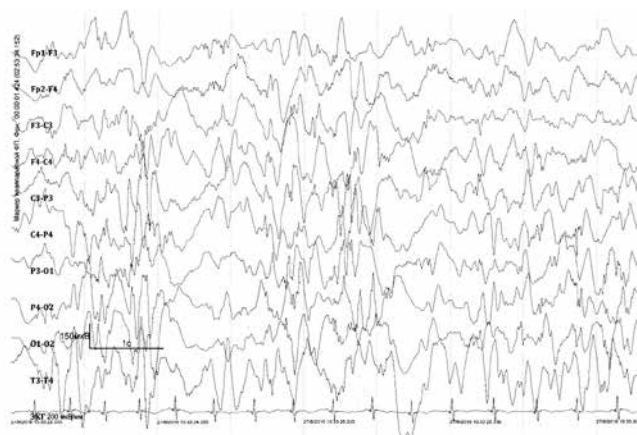


Рис. 7. Пациентка А.А., 8 мес. Диагноз: эпилептическая энцефалопатия раннего детского возраста (синдром Веста). Электроэнцефалограмма, бодрствование. Картина гипсаритмии в виде диффузной продолженной высокоамплитудной медленноволновой активности дельта-диапазона, в структуре которой регистрируются мультирегиональные пики и острые волны

Fig. 7. Patient A.A., 8 months, female. Diagnosis: epileptic encephalopathy of early childhood (West syndrome). Electroencephalogram during wakefulness. Picture of hypsarrhythmia, presented by diffuse continued high-amplitude slow-wave activity in the delta range with multiregional spikes and sharp waves

которой регистрируются мультирегиональные пики и острые волны [60] (рис. 7). Гипсаритмия и ее вариант с паттерном вспышка—угнетение являются высокоспецифичными для эпилептических энцефалопатий раннего детского возраста (ранняя миоклоническая энцефалопатия, синдромы Отахара и Веста). После 1-го года жизни имеется тенденция к постепенному исчезновению гипсаритмии и ее трансформации в другие эпилептиформные паттерны.

Фотопароксизмальный ответ характеризуется появлением эпилептиформной активности как генерализованного, так и регионального (преимущественно в затылочных отделах коры головного мозга) характера при предъявлении РФС различной частоты [12, 60] (рис. 8). Максимальный ответ наблюдается на частотах РФС 15–20 Гц при закрытых глазах. Фотопароксизмальный ответ характерен для фотосенситивных форм эпилепсии — юношеской миоклонической эпилепсии, юношеской абсансной эпилепсии, также наблюдается при других первичных фотосенситивных эпилепсиях, при идиопатической фотосенситивной затылочной эпилепсии, болезни Унферрихта—Лундборга и др. R. Paratheophilou и D.N. Turland среди мальчиков школьного возраста без эпилептических приступов наблюдали фотопароксизмальный ответ в 1,3 % случаев [71]. Н. Dooze и Н. Gerken обнаружили фотопароксизмальную реакцию среди 662 здоровых детей в 7,6 % случаев с преобладанием у девочек [38]. С.Д. Binnie и Р.М. Jeavons обнаружили фотопароксизмальную реакцию у 2 % людей без эпилепсии [29].

Паттерн эпилептического приступа (иктальная ЭЭГ) — это картина ЭЭГ во время эпилептического

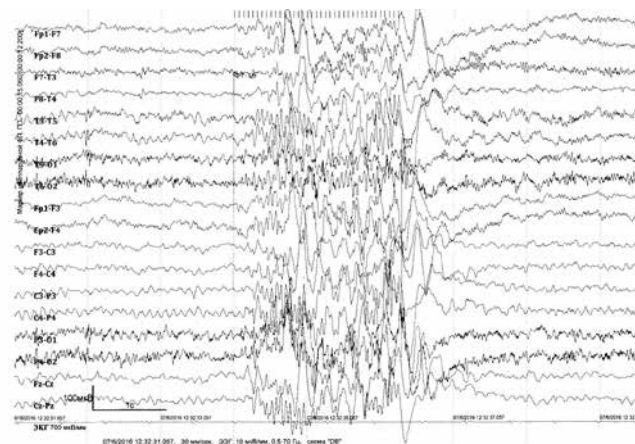


Рис. 8. Пациент Л.Н., 12 лет. Диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия (трансформация из детской абсансной эпилепсии). Электроэнцефалограмма, бодрствование. Предъявление ритмической фотостимуляции на частоте 16 Гц вызывает появление диффузных сгруппированных разрядов высокоамплитудных комплексов полипик — медленная волна продолжительностью 2,5 с, немедленно прекращающееся после остановки пробы и клинически сопровождающееся эпилептическим миоклонусом в руках (фотопароксизмальная—фотоконвульсивная реакция)

Fig. 8. Patient L.N., 12 y. o., male. Diagnosis: junior myoclonic epilepsy (developed from childhood absence epilepsy). Electroencephalogram during wakefulness. Usage of rhythmic photostimulation at frequency of 16 Hz induces the occurrence of diffuse grouped high-amplitude polyspike-and-slow wave discharges with a duration of 2.5 seconds, ceasing immediately after stopping the exposure. Clinical manifestations of it include epileptic myoclonus in hands (photo-paroxysmal, photo-convulsive reaction)

приступа [60]. Изменения на ЭЭГ во время эпилептических приступов являются высокоспецифичными, и частота их обнаружения достигает 95 % [43]. Приступная (иктальная) эпилептиформная активность характеризуется изменением фоновой электрической активности с относительно внезапным началом и окончанием, с характерной динамикой картины и длительностью по меньшей мере несколько секунд [64]. В большинстве случаев картина ЭЭГ во время эпилептического приступа имеет другие характеристики, отличные от межприступной эпилептиформной активности и зависящие от типа эпилептических приступов — генерализованные или фокальные.

При определении эпилептиформной активности следует помнить о другой, очень важной стороне вопроса — неправильной интерпретации различных электрических потенциалов на ЭЭГ и их толковании как эпилептиформной активности [26, 59]. Это могут быть доброкачественные ЭЭГ-варианты в бодрствовании (например, лямбда-волны, полифазные потенциалы, гипервентиляционная гиперсинхрония), во сне (например, гипнагогическая гиперсинхронизация, маленькие острые пики, вертекс-потенциалы) (рис. 9) или артефакты [5, 8, 40, 82]. В связи со схожестью некоторых ЭЭГ-потенциалов с эпилептиформной активностью D.W. Klass и B.F. Westmoreland даже предложили особый термин для их обозначения — «неэпилептогенная эпилептиформная активность»

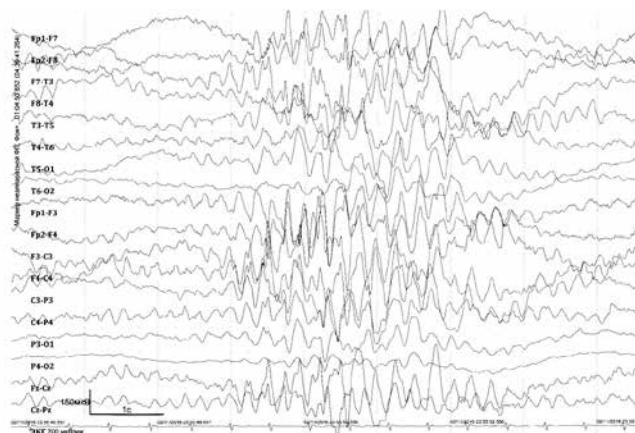


Рис. 9. Пациентка Б.В., 3 года. Диагноз: задержка психоречевого развития. Электроэнцефалограмма, сон. Во сне (1-я стадия сна, N1) зарегистрирован короткий (длительностью не более 3 с) диффузный всплеск высокоамплитудных медленных волн тета-дельта-диапазона с включением отчетливого пик-волнового компонента — гипнагогическая гиперсинхронизация (вариант возрастной нормы)
Fig. 9. Patient B.V., 3 y. o., female. Diagnosis: delays of mental and speech development. Electroencephalogram during sleep. A short (not more than 3 seconds) diffuse high-amplitude theta-delta slow waves discharge with distinct spike-and wave component (hypnagogic hypersynchronization, considered as a normal variant for this age) was detected during sleep (stage 1, N1)

(nonepileptogenic epileptiform electroencephalographic activity) [59], подчеркивая, что данные паттерны морфологически являются эпиплептиформными, но не отвечают за генерацию эпилептических приступов и не имеют практического значения для диагностики эпилепсии.

По мнению S. Winesett и S. Benbadis, существует чрезмерная зависимость врача, расшифровывающего ЭЭГ, от реверсии фазы, которая часто является источником разночтений. Имеется распространенное заблуждение, что на эпиплептиформное происхождение разрядов указывает направленность электрических колебаний друг к другу (реверсия фазы), являющаяся патогенной [89]. Однако основные принципы полярности и локализации показывают, что это не так и реверсия фазы свидетельствует лишь о локализации отрицательного разряда, который нередко является совершенно нормальным феноменом, и, когда происходит наложение ритмов друг на друга, создается впечатление о пике и медленной волне (рис. 10). Как правило, обзорный анализ фоновой активности помогает отличить это совмещение ритмов от истинной патологической эпиплептиформной активности. Последствий неверной трактовки ЭЭГ много [89]. Это может задержать постановку правильного диагноза. После постановки диагноза его уже трудно отменить, так как необходим анализ оригинальной ЭЭГ и ее переосмысление, а простая рекомендация

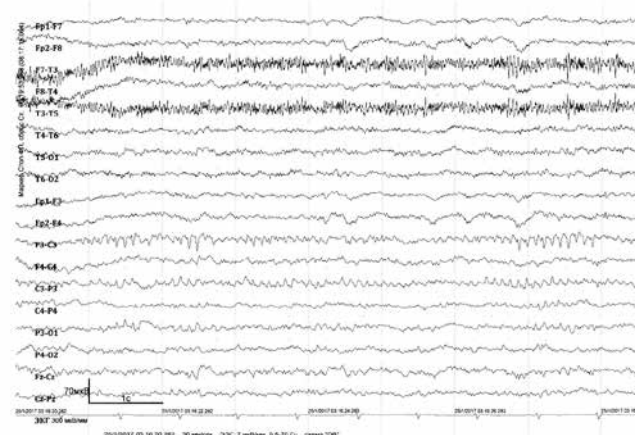


Рис. 10. Пациент М.К., 14 лет. Диагноз: фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в головном мозге и доброкачественными эпиплептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме (ФЭДСИМ-ДЭПД). Клиническая ремиссия 2,5 года. ЭЭГ, бодрствование. В состоянии активного бодрствования регистрируются регионально-акцентированные продолговатые аркообразные пробегии колебаний частотой 9–10 Гц в левой центральной области (реверсия фазы под электродом C3) — мю-ритм (вариант нормы)
Fig. 10. Patient M.K., 14 y. o., male. Diagnosis: focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges of childhood detected by electroencephalography (FECSCB-BEDC). Clinical remission for 2.5 years. EEG during wakefulness. Active wakefulness is characterized by regionally accentuated continued arcuate-shaped oscillatory patterns with a frequency of 9–10 Hz in the left central region (phase reversion under C3 electrode) — mu rhythm (as a normal variant)

повторить ЭЭГ не отменяет «ненормальную» ЭЭГ, так как патологические паттерны не обязательно появляются на каждой ЭЭГ [89]. Некорректная трактовка ЭЭГ может привести к необоснованному назначению АЭП с возможными тяжелыми последствиями [5]. Правильная интерпретация эпиплептиформной активности на ЭЭГ требует значительной подготовки и опыта врача. В случаях, когда сложно однозначно трактовать те или другие феномены на ЭЭГ, физиологические или патологические, необходима особая осторожность в их интерпретации с рассмотрением вопроса о наблюдении в динамике и возможности коллегиального обсуждения в специализированных эпилептологических центрах.

Таким образом, на заре развития ЭЭГ человека клиническая проникаемость и глубокий анализ наблюдаемых на ЭЭГ явлений привели к поразительным описаниям ЭЭГ-феноменов, которые выдержали испытание временем [65]. И, несмотря на неоднозначную специфичность и чувствительность эпиплептиформной активности на ЭЭГ в диагностике эпилепсии, за ЭЭГ остается значительная роль в обосновании клинического диагноза эпилепсии, классификации и лечении различных форм эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Благосклонова Н.К. Клиническая электроэнцефалография. В кн.: Эпилептология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. С. 309–406. [Blagosklonova N.K. Clinical electroencephalography. In: Pediatric epileptology. Clinical guidelines. Ed. by A.S. Petrukhin. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 309–406. (In Russ.)].
2. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. 3-е изд. М.: Бином, 2006. 288 с. [Brown T., Holmes G. Epilepsy. Clinical Guidelines. 3rd edn. Moscow: Binom, 2006. 288 p. (In Russ.)].
3. Гасто А. Терминологический словарь по эпилепсии. Часть 1. Определения. Женева: ВОЗ, 1975. С. 63. [Gasto A. Terminological dictionary for epilepsy. Part 1. Definitions. Geneva: WHO, 1975. P. 63. (In Russ.)].
4. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Эпилептиформная активность. В кн.: Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глухой. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 86–97. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Epileptiform activity. In: Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnosis. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova. Moscow: Al'vares Publishing, 2004. Pp. 86–97. (In Russ.)].
5. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Видео-ЭЭГ полисомнография: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2010;5(3):21–9. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Video-EEG polysomnography: literature review. Russian Journal of Child Neurology 2010;5(3):21–9. (In Russ.)].
6. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю., Барлетова Е.И. и др. Физиологические феномены сна на ЭЭГ, маскирующие эпилептиформную активность. Русский журнал детской неврологии 2013;8(2):3–14. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu., Barletova E.I. et al. Physiologic patterns of sleep on EEG, masking epileptiform activity. Russian Journal of Child Neurology 2013;8(2):3–14. (In Russ.)].
7. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс и его лечение. В кн.: Расстройства спектра аутизма: медикаментозная и психолого-педагогическая помощь. Под ред. А.П. Чуприкова, А.М. Хворовой. Львов: МС, 2014. С. 106–12. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Autistic epileptiform regression and its treatment. In: Autism spectrum disorders: medical and psychological help. Ed. by A.P. Chuprikov, A.M. Khvorova. Lviv: MS, 2014. Pp. 106–12. (In Russ.)].
8. Гуляев С.А., Архипенко И.В. Артефакты при электроэнцефалографическом исследовании: выявление и дифференциальный диагноз. Русский журнал детской неврологии 2012;8(3):3–16. [Gulyaev S.A., Arkhipenko I.V. Artifacts on EEG: identification and differential diagnosis. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2012;8(3):3–16. (In Russ.)].
9. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. Таганрог: ТРТУ, 1996. 358 с. [Zenkov L.R. Clinical electroencephalography with elements of epileptology. Taganrog: TRTU, 1996. 358 p. (In Russ.)].
10. Карлов В.А., Мухин К.Ю., Айвазян С.О. и др. Роль видео-ЭЭГ мониторинга в дифференциальной диагностике пароксизмальных состояний. В сб.: Материалы 1-й Международной конференции «Высокие медицинские технологии XXI века». Испания, Бенидорм, 2002. С. 11. [Karlov V.A., Mukhin K.Yu., Aivazyann S.O. et al. The role of video EEG monitoring in differential diagnosis of paroxysmal disorders. In: Materials of the First International Conference "High Medical Technologies of XXI Century". Spain, Benidorm, 2002. P. 11. (In Russ.)].
11. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 471–82. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 471–82. (In Russ.)].
12. Карлов В.А. Фотосенситивность, эпилепсия, затылочная и лобная кора. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;6(4):31–6. [Karlov V.A. Photosensitivity, epilepsy, occipital and frontal cortex. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;6(4):31–6. (In Russ.)].
13. Кузьмич Г.В. Клиническое и прогностическое значение эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с церебральными параличами при отсутствии эпилепсии. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 131 с. [Kuz'mich G.V. Clinical and prognostic significance of epileptiform activity on EEG in children with cerebral palsy in the absence of epilepsy. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2014. 131 p. (In Russ.)].
14. Мухин К.Ю., Рудакова И.Г., Быстрова Э.К. Электроэнцефалографические изменения при органическом гиперинсулизме. Вестник практической неврологии 1997;3:188–92. [Mukhin K.Yu., Rudakova I.G., Bystrova E.K. Electroencephalographic changes in organic hyperinsulinism. Vestnik prakticheskoy nevrologii = Bulletin of practical neurology 1997;3:188–92. (In Russ.)].
15. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. В кн.: Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глухой. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 277–88. [Mukhin K.Yu. Benign epileptiform disorders of childhood and their specificity. In: Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnosis. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova. Moscow: Al'vares Publishing, 2004. Pp. 277–88. (In Russ.)].
16. Мухин К.Ю. Абсансные формы эпилепсии. В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 63–108. [Mukhin K.Yu. Absence forms of epilepsy. In: Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin. Moscow: Art-Biznes-Tsentr, 2000. Pp. 63–108. (In Russ.)].
17. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Балканская С.В. и др. Особенности эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;7(2):71–6. [Mukhin K.Yu., Kuz'mich G.V., Balkanskaya S.V. et al. Features of epileptiform activity on EEG in children with the periventricular leukomalacia and cerebral palsy in the absence of epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;7(2):71–6. (In Russ.)].
18. Ноговицын В.Ю. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. [Nogovitsyn V.Yu. Clinical and electroencephalographic polymorphism of the benign epileptiform discharges of childhood. Thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2006. (In Russ.)].
19. Пенфилд У., Джаспер Г. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга человека. М.: Изд. иностр. лит-ры, 1958. 482 с. [Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Moscow: Izdatel'stvo inostrannoy literatury, 1958. 482 p. (In Russ.)].
20. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Под ред. К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина, Л.Ю. Глухой. М.: Альварес Паблишинг, 2004. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Epileptiform activity. In: Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnosis. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin, L.Yu. Glukhova. Moscow: Al'vares Publishing, 2004. (In Russ.)].
21. Arroyo S., Lesser R.P., Fisher R.S. et al. Clinical and electroencephalographic evidence for sites of origin of seizures with diffuse electrodecremental pattern. Epilepsia 1994;35:974–87.

22. Avoli M., Gloor P. Role of the thalamus in generalized penicillin epilepsy: observations on decorticated cats. *Exp Neurol* 1982;77(2):386–402.
23. Bihege C.J., Langer T., Jenke A.C. et al. Prevalence of epileptiform discharges in healthy infants. *J Child Neurol* 2015;30(11):1409–13.
24. Benbadis S.R., Heriaud L., O'Neill E. et al. Which electroencephalogram patterns are commonly misread as epileptiform? *Epilepsia* 2004;45:1150–3.
25. Benbadis S.R. The EEG in nonepileptic seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(4):340–52.
26. Benbadis S.R., Lin K. Errors on EEG interpretation and misdiagnosis of epilepsy. Which EEG patterns are overread? *Eur Neurol* 2008;59(5):267–71.
27. Berry-Kravis E., Raspa M., Loggin-Hester L. et al. Seizures in fragile X syndrome: characteristics and comorbid diagnoses. *Am J Intellect Dev Disabil* 2010;115(6):461–72.
28. Bickford R.G. Activation procedures and special electrodes. In: *Current practice of Clinical Electroencephalography*. Ed. by D.W. Klass, D.D. Daly. New York: Raven Press, 1979. Pp. 269–305.
29. Binnie C.D., Jeavons P.M. Photosensitive epilepsies. In: Roger J., Bureau M., Dravet C. et al. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992. Pp. 299–305.
30. Binnie C.D., Prior P.F. Electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:1308–19.
31. Blume W.T., Kaibara M. *Atlas of pediatric electroencephalography*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. 391 p.
32. Cavazzuti G.B., Cappella L., Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980;21:43–55.
33. Chang B., Schomer D., Niedermeyer E. Epilepsy in adults and the elderly. In: *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*. 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 1296 p.
34. Crespel A., Gelisse P. EEG and sleep. In: *Atlas of electroencephalography. Volume 1. Awake and sleep EEG. Activation procedures and artifacts*. John Libbey Eurotext, 2005. Pp. 147–276.
35. Cukier F., André N., Monod N. et al. EEG contribution to diagnosing intraventricular haemorrhage in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;36:840.
36. Daly D.D., Pedley T.A. *Current practice of clinical electroencephalography*. 2nd edn. New York: Raven Press, 1990. 487 p.
37. Delil S., Senel G.B., Demiray D.Y., Yeni N. The role of sleep electroencephalography in patients with new onset epilepsy. *Seizure* 2015;31:80–3.
38. Dooze H., Gerken H. On the genetics of EEG anomalies in childhood, IV: photoconvulsive reaction. *Neuropaediatrie* 1973;4:162–71.
39. Dooze H. EEG in childhood epilepsy: initial presentation & long-term follow-up. London: John Libbey Eurotext, 2003. Pp. 72–80.
40. Dworetzky B., Herman S., Tatum W.O. Artifacts of recording. In: *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*, 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 1296 p.
41. Ehle A., Co S., Jones M.G. Clinical correlates of midline spikes. An analysis of 21 patients. *Arch Neurol* 1981;38:355–7.
42. Engel J.J., Pedley T.A. et al. *Epilepsy a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
43. Fisher R.S., Cordova S. In: *The Johns Hopkins Atlas of digital EEG*. Ed. by G.L. Krauss, R.S. Fisher, P.W. Kaplan. 2nd edn. The Johns Hopkins University Press, 2011. Pp. 11–76.
44. Flink R., Pedersen B., Guekht A.B. et al. Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommittee on European Guidelines. *Acta Neurol Scand* 2002;106(1):1–7.
45. Gastaut H., Broughton R. *Epileptic Seizures*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1972.
46. Gibbs F.A., Davis H., Lennox W.G. The electroencephalogram in epilepsy and in conditions of impaired consciousness. *Arch Neurol Psychiatry (Chicago)* 1935;34:1133–48.
47. Gibbs F.A., Davis H. Changes in the human electroencephalogram associated with loss of consciousness. *Am J Physiol* 1935;113:49–50.
48. Greenfield L.J., Geyer J.D., Carney P.R. *Reading EEGs. A practical approach*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010.
49. Gregory R.P., Oates T., Merry R.T. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;86(1):75–7.
50. Hirsch L.J., Brenner R.P. *Atlas of EEG in Critical Care*. Ed. by L.J. Hirsch, R.P. Brenner. Chichester: Wiley-Blackwell, 2010.
51. Herigstad A., Stefansson S., Aurlen H. EEG when and how? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013;133(1):48–52.
52. Holmes G.L. Partial complex seizures in children: an analysis of 69 seizures in 24 patients using EEG FM radiotelemetry and videotape recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57(1):13–20.
53. Hughes J.R. EEG in uremia. *Am J EEG Technol* 1984;24:1–10.
54. Hufnagel J.R., Poersch M., Elger C.E. et al. The clinical and prognostic relevance of the postictal slow focus in the electrocorticogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;12:495–96.
55. Ikeda A., Klem G.H., Luders H.O. Metabolic, infectious, and hereditary encephalopathies. In: *Current practice of clinical electroencephalography*. Ed. by J.S. Ebersole, T.A. Pedley. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
56. Kagan-Kushnir T., Roberts S.W., Snead O.C. 3rd screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. *J Child Neurol* 2005;20(3):197–206.
57. Kane N., Grocott L., Kandler R. et al. Hyperventilation during electroencephalography: safety and efficacy. *Seizure* 2014;23(2):129–34.
58. Kasteleijn-Nolst Trenite D., Binnie C.D., Harding G.F.A. et al. Medical technology assessment photic stimulation. Standardization of screening methods. *Neurophysiol Clin* 1999;29:318–24.
59. Klass D.W., Westmoreland B.F. Nonepileptogenic epileptiform electroencephalographic activity. *Ann Neurol* 1985;18:627–35.
60. Lüders H.O., Noachtar S. *Atlas and classification of electroencephalography*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000.
61. Miley C.E., Forster F.M. Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol* 1977;34:371–3.
62. Nakazawa Y., Ishida S., Maeda H. et al. Prognosis of epilepsy withdrawn from antiepileptic drugs. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49(3):163–8.
63. Niedermeyer E., da Silva F. *Electroencephalography*. 5th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 1309 p.
64. Noachtar S., Binnie C., Ebersole J. et al. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. In: *Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology (EEG Suppl. 52)*. Ed. by G. Deuschl, A. Eisen. Elsevier Science B.V., 1999.
65. Nordli D.R. Jr., Riviello J. Jr., Niedermeyer E. Seizures and epilepsy in infants to adolescents. In: *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*, 6th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. 1296 p.
66. Okubo Y., Matsuura M., Asai T. et al. Epileptiform EEG discharges in healthy children: prevalence, emotional and behavioral correlates and genetic influences. *Epilepsia* 1994;35:832–41.
67. Ohtahara S., Yamatogi Y. Evolution of seizures and EEG abnormalities in childhood onset epilepsy. In: *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Revised series. Vol 4*. Ed. by J.A. Wada, R.J. Ellington. Amsterdam: Elsevier, 1990. Pp. 457–77.
68. Overweg J. Withdrawal of antiepileptic drugs (AEDs) in seizure-free patients, risk factors for relapse with special attention for the EEG. *Seizure* 1995;4(1):19–36.

69. Panayiotopoulos C.P. The Epilepsies: seizures, syndromes and management. UK: Bladon Medical Publishing, 2005.
70. Panayiotopoulos C.P. The Epilepsies: seizures, syndromes and management. UK: Springer Healthcare Ltd, 2010.
71. Papatheophilou R., Turland D.N. The electroencephalogram of normal adolescent males: visual assessment and relationship with other variables. *Dev Med Child Neurol* 1976;18:603–19.
72. Pillai J., Sperling M.R. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(1):14–22.
73. Raroque H., Karnaze D., Thompson S. What is the optimum duration of sleep recording? *Epilepsia* 1989;30:717.
74. Sabaratnam M., Vroegop P.G., Gangadharan S.K. Epilepsy and EEG findings in 18 males with fragile X syndrome. *Seizure* 2001;10(1):60–3.
75. Sammaritano M., Malow B. Effects of sleep and sleep deprivation on interictal epileptiform discharges. In: Bazil C.W., Malow B.A., Sammaritano M.R. *Sleep and epilepsy: the clinical spectrum*. Elsevier Science B.V., 2002. Pp. 157–64.
76. Sammaritano M., Gigli G., Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1991;4:290–7.
77. Sato S., Dreifuss F.E., Penry J.K. et al. Long-term follow-up of absence seizures. *Neurology* 1983;33:1590–5.
78. Siddiqui S.R., Zafar A., Khan F.S., Shaheen M. Effect of hyperventilation on electroencephalographic activity. *J Pak Med Assoc* 2011;61(9):850–2.
79. Schaul N., Gloor P., Gotman J. The EEG in deep midline lesions. *Neurology* 1981;31:15,17,23–8,157–67.
80. Smith S.J.M. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl II).
81. Shinnar S., Kang H., Berg A.T. et al. EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 1994;35:471–6.
82. St. Louis E.K., Frey L.C. *Electroencephalography (EEG): An introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children and infants*. Chicago, IL: American Epilepsy Society, 2016.
83. Takahashi T. Activation methods. In: *Electroencephalography*. 5th edn. Ed. by E. Niedermeyer, F.L. da Silva. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
84. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997;99:560–6.
85. Van Donselaar C.A., Schimsheimer R.J., Geerts A.T., Declerck A.C. Value of the electroencephalogram in adults with untreated idiopathic first seizures. *Arch Neurol* 1992;42:231–87.
86. Van der Drift J.H., Magnus O. The value of the EEG in the differential diagnosis of cases with cerebral lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1916;19:183–96.
87. Whitehead K., Sherratt M., Kandler R. et al. Photic stimulation during electroencephalography: Efficacy and safety in an unselected cohort of patients referred to UK neurophysiology departments. *Seizure* 2016;34:29–34.
88. Weiser H. Temporal lobe epilepsy, sleep, and arousal: stereo-EEG findings. In: *Epilepsy, sleep, and sleep deprivation*. Ed. by R. Degen, E. Niedermeyer. Amsterdam: Elsevier Science, 1984. Pp. 137–67.
89. Winesett S., Benbadis S. Which electroencephalogram patterns are commonly misread as epileptiform? *US Neurol* 2008;4(2):62–6.
90. Wirrell E.C. Prognostic significance of interictal epileptiform discharges in newly diagnosed seizure disorders. *J Clin Neurophysiol* 2010;27(4):239–48.
91. Wolf P., Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1386–91.
92. Wolff M., Zurcher C., Krageloh-Mann I. Epilepsy in children with periventricular leukomalacia: outcome is related to lesion pattern and type of epileptiform activity in the EEG. 7th European Congress on Epileptology. Helsinki, 2–6 July 2006. Pp. 192, 735.
93. Zifkin L., Ajmone Marsan C. Incidence and prognostic significance of epileptiform activity in the EEG of non-epileptic subjects. *Brain* 1968;91:751–78.
94. Zifkin B.G., Cracco R.Q. An orderly approach to abnormal electroencephalogram. In: *Current practice of clinical electroencephalography*. Ed. by J.S. Ebersole, T.A. Pedley. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

Возможности применения антиэпилептических препаратов в лечении тикозных гиперкинезов и синдрома Туретта у детей

В.П. Зыков¹, Э.А. Каширина², Ю.В. Наугольных²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125995 Москва, ул. Баррикадная, 2/1;

²ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 110» г. Москвы; Россия, 127490 Москва, ул. Декабристов, 39

Контакты: Валерий Петрович Зыков zykov_vp@mail.ru

Цель исследования — оценка эффективности топирамата в дозах 1–2 мг/кг у 34 больных в возрасте от 7 до 17 лет с тикозными гиперкинезами и синдромом Туретта (СТ).

Материалы и методы. Клиническая оценка тяжести гиперкинезов и показатели соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и поверхностной электромиографии (ЭМГ) фиксировались до приема препарата и на фоне лечения через 6 нед. Исследование ССВП проводилось по стандартной методике. На трассах Cp–Fpz (D, S), Cerv6–Fpz (D, S), Erb'i–Erb'c (D, S) оценивались межпиковые латентности для определения проведения афферентации между соответствующими структурами мозга: N9–N13, N13–N20, N9–N20. Потенциалы N20–P23 отражали первичную активацию соматосенсорной зоны коры. Исследование тикозных гиперкинезов проводилось с помощью поверхностной ЭМГ с мимических мышц (*m. orbicularis oculi*), мышц плечевого пояса (*m. supraspinatus*), мышц верхних конечностей (*m. flexor digitorum superficialis*) по стандартной методике. Запись интерференционной кривой осуществлялась в режиме покоя и при стимуляции гиперкинеза с помощью провокационных проб. За залповую активность принимали всплески высокоамплитудной кривой более 500 мкВ. Тяжесть клинической картины оценивали по Международной Йельской шкале (1989 г.), а также с помощью подсчета тиков за 20 мин (В.П. Зыков, 2009 г.). В контрольную группу вошли 15 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Результаты. Применение топирамата значимо уменьшало проявления гиперкинезов у пациентов с хроническими моторно-вокальными тиками и СТ, определяемые по Йельской шкале оценки тяжести тиков ($p < 0,05$) и с помощью подсчета тиков за 20 мин ($p < 0,05$), а также распространенность залповой активности по ЭМГ при регистрации гиперкинезов с различных мышечных групп. По данным ССВП были определены нормализация показателей межпиковых латентностей и уменьшение показателей амплитуды потенциалов N20–P23, отражающих снижение активации соматосенсорной системы мозга — таламокортикальных структур.

Выводы. Методики поверхностной ЭМГ и ССВП могут применяться для оценки эффективности проводимого лечения тикозных гиперкинезов и СТ.

Ключевые слова: тикозные гиперкинезы, синдром Туретта, Международная Йельская шкала, соматосенсорные вызванные потенциалы, поверхностная электромиография, топирамат

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-4-20-26

POSSIBILITIES FOR ANTIEPILEPTIC DRUGS USE IN THE TREATMENT OF TIC HYPERKINESIS AND TOURETTE SYNDROME IN CHILDREN

V.P. Zykov¹, E.A. Kashirina², Yu.V. Naugol'nykh²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125995, Russia;

²Children's City Polyclinic No 110; 39 Dekabristov St., Moscow 127490, Russia

Objective: to evaluate the efficacy of topiramate at a dose of 1–2 mg/kg in 34 patients aged 7–17 with tic hyperkineses and Tourette syndrome (TS).

Materials and methods. We performed clinical evaluation of hyperkineses severity along with the assessment of somatosensory evoked potentials (SSEP) and the analysis of surface electromyography (EMG) data prior to treatment initiation and after 6 weeks of therapy. SSEP investigation was carried out in accordance with a standard protocol. Interpeak latencies on the tracks Cp–Fpz (D, S), Cerv6–Fpz (D, S), Erb'i–Erb'c (D, S) were evaluated in order to determine the afferentation between relevant brain structures: N9–N13, N13–N20, N9–N20. N20–P23 potentials reflected primary activity of somatosensory cortex. The investigation of tic hyperkineses was conducted using surface EMG of facial muscles (*m. orbicularis oculi*), the muscles of the shoulder girdle (*m. supraspinatus*), and the muscles of the upper extremities (*m. flexor digitorum superficialis*) according to the standard protocol. Interference curve was recorded at rest and after hyperkineses stimulation with the use of provocative tests. High-amplitude (more than 500 mkV) oscillations were considered as burst activity. The severity of clinical manifestations was evaluated using the Yale Global Tic Severity Scale (1989) and the method of tics counting during 20 minutes (V.P. Zykov, 2009). The control group comprised 15 healthy children matched for sex and age.

Results. The use of topiramate in patients with chronic motor/vocal tics and TS has significantly decreased the severity of hyperkinesia manifestations, evaluated both by the Yale Global Tic Severity Scale ($p < 0,05$) and by the method of tics counting during 20 minutes ($p < 0,05$). It also helped to decrease the prevalence of burst activity in EMG while registering hyperkinesia in different muscle groups. SSEP data showed the normalization of interpeak latency values and the decrease of N20–P23 potentials amplitude, which reflects the decline in the activity of brain somatosensory system, represented by thalamo-cortical structures.

Conclusion. Surface EMG and SSEP methods can be used for evaluation of treatment efficacy in cases of tic hyperkinesia and TS.

Key words: tic hyperkinesia, Tourette syndrome, Yale Global Scale, somatosensory evoked potentials, surface electromyography, topiramate

Введение

Тики являются основной формой гиперкинезов детского возраста. Распространенность их у детей достигает 6 % [7, 8, 10, 14], хронические формы диагностируются у 1 % в популяции и сочетаются с нарушением обучения, тревогой, синдромом дефицита внимания [9]. Хронические тики могут трансформироваться в синдром Туретта (СТ) [8, 15].

Одним из наиболее сложных вопросов является медикаментозная коррекция тикозных гиперкинезов [17]. Вероятно, в основе патогенеза гиперкинетических синдромов лежат нарушения обмена нейромедиаторов базальных ганглиев, в частности нарушения дофаминовой рецепции и дисрегуляция лобно-стриарных взаимосвязей [2]. Это влияние проявляется в активации ГАМКергической и блокаде глутаматергической систем, отвечающих соответственно за базовые процессы торможения и возбуждения центральной нервной системы [11–13]. Основным механизмом действия препаратов, которые используются для купирования тиков, является воздействие на дофаминергический метаболизм, в частности путем блокады постсинаптических дофаминовых рецепторов. Топирамат является активатором оборота биогенной гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — основного тормозного медиатора нейронной системы [18]. Одновременно препарат ингибирует действие глутамата — базового возбуждающего нейромедиатора. Топирамат блокирует потенциалзависимые каналы проникновения ионов натрия и кальция, инактивируя тем самым 2 основных глутаматных рецептора — каинатный (аффинитетный к каинатной кислоте) и AMPA (аффинитетный к альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоте), отвечающие за процессы возбуждения в синаптической системе [11–13].

В настоящее время отсутствуют данные об эффективности применения топирамата в лечении тиков у российских детей с оценкой динамики клинической картины гиперкинезов с помощью метода поверхностной электромиографии (ЭМГ).

В литературе мы нашли ограниченное количество публикаций, посвященных изучению вызванных потенциалов в детском возрасте. Известны исследования В.П. Зыкова, Д.А. Сафонова (2009) по диагностике церебральных нарушений зрения у больных эпилепсией

раннего возраста с помощью зрительных вызванных потенциалов, выявившие удлинение латентности и снижение амплитуды основного компонента P100, являющегося прогностическим критерием тяжести течения симптоматической эпилепсии у детей раннего возраста [5].

Биоэлектрическая активность мышц при тикозных гиперкинезах у детей с помощью метода поверхностной ЭМГ изучалась рядом авторов. Известны работы Г.Г. Шанько (1975), В.П. Зыкова, Ю.И. Малышева (2002), где приводятся данные о регистрации залповой активности при записи ЭМГ во время тиков. Формирование залповой активности осуществляется за счет потока импульсов от корково-подкорковых структур к спинальным мотонейронам (Ю.С. Юсевич, 1958, 1972; В.Д. Билык, 1964, 1972) [1].

Сочетание методов поверхностной ЭМГ и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) поможет объективно зарегистрировать гиперкинезы и оценить таламокортикальные взаимодействия при тиках и СТ.

Цель исследования — оценка клинической эффективности топирамата у пациентов с тикозными гиперкинезами и СТ.

Материалы и методы

Обследованы 34 пациента с тикозными гиперкинезами в возрасте от 7 до 17 лет. Из них у 22 были выявлены хронические моторно-вокальные тики (ХМВТ), а у 12 был диагностирован СТ согласно критериям DSM-IV (Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV) и рекомендациям The Tourette Syndrome Classification Study Group 1993 г. Терапия топираматом была проведена у 30 пациентов (10 — с СТ, 20 — с ХМВТ). Тяжесть клинической картины оценивали по Международной Йельской шкале с определением совокупной и суммарной тяжести тиков [18], а также с помощью подсчета тиков за 20 мин [7]. В контрольную группу вошли 15 здоровых детей, сопоставимых с изучаемыми по полу и возрасту. Исследование ССВП проводилось на скайбоксе «Нейро-МВП-5» фирмы «Нейрософт» (Россия) по стандартной методике. На трассах Ср—Fpz (D, S), CERV6—Fpz (D, S), Erb'i—Erb'c (D, S) оценивались межпиковые латентности для определения проведения афферентации между соответствующими

Таблица 1. Клинические проявления гиперкинезов у пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical manifestations of hyperkinesia in patients recruited in the study

Семиотика тиков Semiotics of ticks	Синдром Туретта, % Tourette syndrome, %	Хронические моторно-вокальные тики, % Chronic motor/vocal tics, %
Моргание Eye blinking	65	80
Зажмуривание глаз Eye squinting	34	50
Открытие рта с выдвижением вперед нижней челюсти Mouth opening with putting the lower jaw forward	50	55
Запрокидывание головы назад Head lag	15	20
Повороты головы в сторону Head turning	35	0
Движения в плечевом поясе Shoulder girdle	80	65
Выбрасывание руки в сторону, сгибание и разгибание кисти и пальцев Ejection of the arm aside, flexion and extension of the hand and fingers	80	14
Вздрагивания Twitchings	28	20
Подпрыгивание, приседание Jumping, squatting	15	0
Ритуальные жесты Ritual gestures	6	0
Сокращение мышц живота Abdominal muscle contraction	60	10
Шмыгание носом Sniffing	60	75
Подкашливание Tussiculation	65	80
Произношение гласных звуков Vowel sounds production	20	40
Эхолалия Echolalia	5	0
Копролалия Coprolalia	2	0

структурами мозга: N9–N13 (время прохождения импульса от точки Эрба до ствола), N13–N20 (время прохождения импульса от нижних отделов ствола мозга до коры), N9–N20 (время прохождения от точки Эрба до коры головного мозга). Потенциалы N20–P23 отражали первичную активацию соматосенсорной зоны коры [3, 4]. Удлинение межпиковых латентностей на 2,5–3 сигма по сравнению с нормальными величинами рассматривали как патологическое, отражающее задержку проведения импульса

между соответствующими структурами нервной системы [3]. Так, например, удлинение межпиковой латентности N13–N20 интерпретировалось как задержка проведения между каудальными отделами ствола мозга и корой.

Исследование тикозных гиперкинезов проводили с помощью метода поверхностной ЭМГ с мимических мышц (*m. orbicularis oculi*), мышц плечевого пояса (*m. supraspinatus*), мышц верхних конечностей (*m. flexor digitorum superficialis*) по стандартной

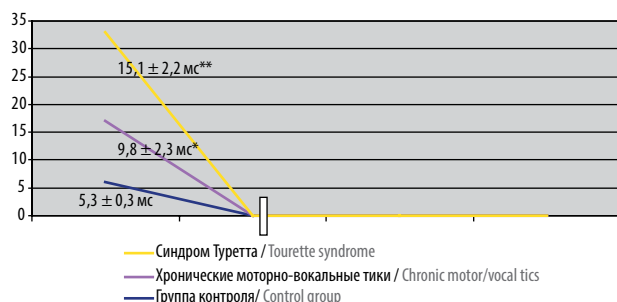


Рис. 1. Показатели межпиковых латентностей N13–N20 (соматосенсорные вызванные потенциалы) у пациентов с хроническими моторно-вокальными тиками и синдромом Туретта

* $p < 0,05$ с группой контроля; ** $p < 0,01$ с группой контроля
Fig. 1. N13–N20 interpeak latency values (somatosensory evoked potentials) in patients with chronic motor/vocal tics and Tourette syndrome
* $p < 0.05$ compared to control group; ** $p < 0.01$ compared to control group

методике [4]. Запись интерференционной кривой осуществлялась в режиме покоя и при стимуляции гиперкинеза с помощью провокационных проб: проба с 10 морганиями и 10 сгибаниями и разгибаниями пальцев кисти (В.П. Зыков, 2009) [7]. За залповую активность принимали всплески высокоамплитудной кривой более 500 мкВ. Длительность залповой активности не превышала 100 мс (J.F. Leckman, 2006).

Для коррекции тиков использовался препарат топирамат, оказывающий влияние на механизм возникновения тиковых гиперкинезов. Показатели ССВП и поверхностной ЭМГ фиксировались 2 раза: до приема препарата и на фоне лечения через 6 нед.

Результаты

Тики у пациентов были представлены различными моторными и вокальными гиперкинезами (табл. 1).

У всех обследуемых тиковые гиперкинезы имели длительное течение с периодами обострения и частичной ремиссии. Степень выраженности клинических проявлений, определяемая с помощью Международной Йельской шкалы оценки тяжести тиков, у пациентов с СТ составила $70,7 \pm 10,5$ балла (0–100 баллов), подсчет тиков за 20 мин (В.П. Зыков, 2009) выявил $130,8 \pm 45,5$ моторных эпизода и $80,3 \pm 25,8$ вокальных. У пациентов с ХМВТ количество баллов по Йельской шкале составило $40,5 \pm 8,7$ (0–100 баллов), подсчет тиков за 20 мин выявил $85,5 \pm 25,7$ моторных гиперкинеза и $56,7 \pm 18,9$ вокальных тика.

При проведении ССВП с изучением показателей межпиковых латентностей (рис. 1) было выявлено значимое увеличение времени прохождения импульса по трассе N13–N20: у пациентов с ХМВТ – $9,8 \pm 2,3$ мс ($5,3 \pm 0,3$; $p < 0,05$ с группой контроля), у пациентов с СТ – $15,1 \pm 2,2$ мс ($5,3 \pm 0,3$; $p < 0,01$ с группой контроля).

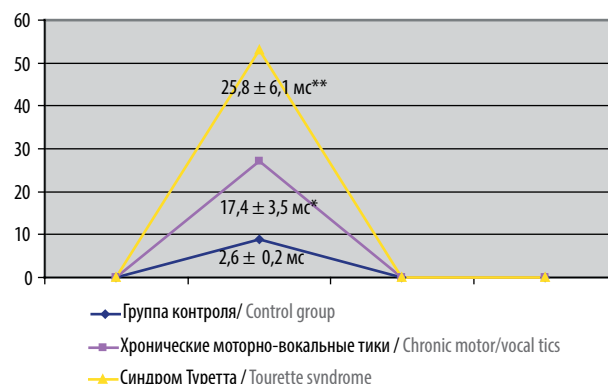


Рис. 2. Показатели амплитуды соматосенсорной зоны коры головного мозга (соматосенсорные вызванные потенциалы) у пациентов с хроническими моторно-вокальными тиками и синдромом Туретта

* $p < 0,01$ с группой контроля; ** $p < 0,001$ с группой контроля
Fig. 2. Amplitude values of somatosensory cortex activity (somatosensory evoked potentials) in patients with chronic motor/vocal tics and Tourette syndrome
* $p < 0.01$ compared to control group; ** $p < 0.001$ compared to control group

Исследование показателей амплитуды N20–P23 обнаружило значительную активацию соматосенсорной зоны коры (рис. 2) у пациентов с ХМВТ – $17,4 \pm 3,5$ мкВ ($2,6 \pm 0,2$ мкВ; $p < 0,01$ с группой контроля); у пациентов с СТ – $25,8 \pm 6,1$ мкВ ($2,6 \pm 0,2$ мкВ; $p < 0,001$ с группой контроля). Максимальные значения были зарегистрированы при СТ ($p < 0,05$).

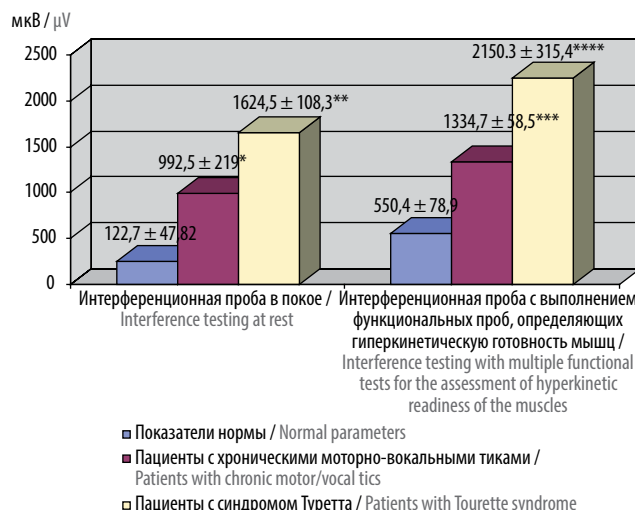


Рис. 3. Показатели поверхностной электромиографии m. flexor digitorum superficialis справа в интерференционной пробе в покое и при выполнении функциональных проб у пациентов с хроническими моторно-вокальными тиками и синдромом Туретта

* $p < 0,01$ с группой контроля; ** $p < 0,001$ с группой контроля в интерференционной пробе в покое; *** $p < 0,001$ с группой контроля; **** $p < 0,001$ с группой контроля в интерференционной пробе с выполнением функциональных проб, определяющих гиперкинетическую готовность мышц
Fig. 3. Surface electromyography of m. flexor digitorum superficialis (right): interference testing at rest and after functional tests in patients with chronic motor/vocal tics and Tourette syndrome

* $p < 0.01$ compared to control group; ** $p < 0.001$ compared to control group, interference testing at rest; *** $p < 0.001$ compared to control group; **** $p < 0.001$ compared to control group, interference testing with multiple functional tests for the assessment of hyperkinetic readiness of the muscles

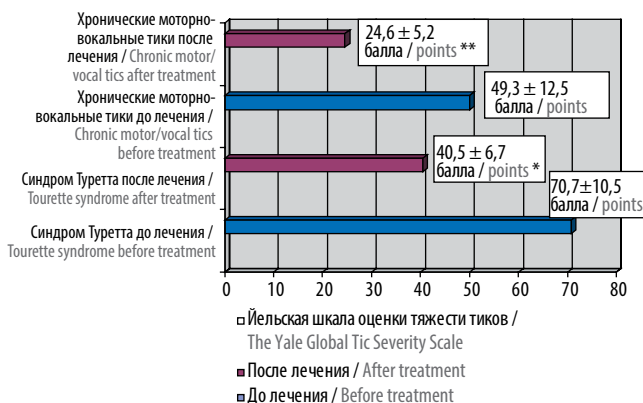


Рис. 4. Динамика клинической картины тиков на фоне приема топирамата с учетом Йельской шкалы оценки тяжести тиков
* $p < 0,05$ — клиническая оценка по Йельской шкале оценки тяжести тиков у пациентов с синдромом Туретта после лечения; ** $p < 0,05$ — клиническая оценка по Йельской шкале оценки тяжести тиков у пациентов с хроническими моторно-вокальными тиками после лечения
Fig. 4. Dynamics of clinical manifestations of tics (according to the Yale Global Tic Severity Scale) in response to topiramate therapy
* $p < 0,05$ — clinical evaluation of tics (according to the Yale Global Tic Severity Scale) in patients with Tourette syndrome after treatment; ** $p < 0,05$ — clinical evaluation of tics (according to the Yale Global Tic Severity Scale) in patients with chronic motor/vocal tics after treatment

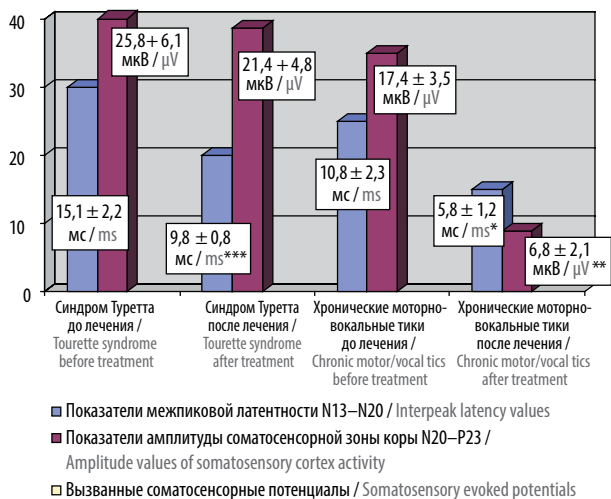


Рис. 5. Динамика показателей соматосенсорных вызванных потенциалов на фоне приема топирамата
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — показатели соматосенсорных вызванных потенциалов до лечения и после лечения у пациентов с тиками; *** $p < 0,05$ — показатели соматосенсорных вызванных потенциалов до лечения и после лечения у пациентов с синдромом Туретта
Fig. 5. Dynamics of somatosensory evoked potentials in response to topiramate therapy
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — somatosensory evoked potentials prior to treatment and after it in patients with tics; *** $p < 0,05$ — somatosensory evoked potentials prior to treatment and after it in patients with Tourette syndrome

Амплитуда потенциалов N20–P23 ($25,8 \pm 6,1$ мкВ) у пациентов с СТ коррелировала ($p < 0,004$) с показателями Йельской шкалы (совокупная тяжесть ХМВТ и СТ — $70,5 \pm 10,5$ балла).

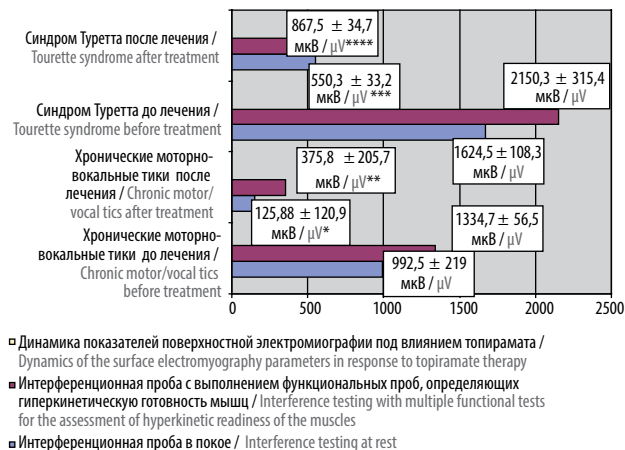


Рис. 6. Динамика показателей поверхностной электромиографии с *m. flexor digitorum superficialis* в процессе лечения топираматом у пациентов с хроническими моторно-вокальными тиками (ХМВТ) и синдромом Туретта (СТ)
* $p < 0,05$ между показателями интерференционной пробы в покое до и после лечения топираматом у пациентов с ХМВТ; ** $p < 0,01$ между показателями интерференционной пробы с выполнением функциональных проб, определяющих гиперкинетическую готовность мышц, до и после лечения топираматом у пациентов с ХМВТ; *** $p < 0,01$ между показателями интерференционной пробы в покое до и после лечения топираматом у пациентов с СТ; **** $p < 0,01$ между показателями интерференционной пробы с выполнением функциональных проб, определяющих гиперкинетическую готовность мышц, до и после лечения топираматом у пациентов с СТ
Fig. 6. Dynamics of the surface electromyography parameters of *m. flexor digitorum superficialis* in response to topiramate therapy in patients with chronic motor/vocal tics (CMVT) and Tourette syndrome (TS)
* $p < 0,05$ when comparing the results of interference test at rest before and after treatment with topiramate in patients with CMVT; ** $p < 0,01$ when comparing the results of interference testing with multiple functional tests for the assessment of hyperkinetic readiness of the muscles before and after treatment with topiramate in patients with CMVT; *** $p < 0,01$ when comparing the results of interference testing at rest before and after treatment with topiramate in patients with TS; **** $p < 0,01$ when comparing the results of interference testing with multiple functional tests for the assessment of hyperkinetic readiness of the muscles before and after treatment with topiramate in patients with TS

Тиковые гиперкинезы регистрировались с помощью поверхностной ЭМГ в виде залповой активности (вспышки высокоамплитудной кривой) в различных пробах. Динамика показателей амплитуды залповой активности при записи поверхностной ЭМГ с различных мышечных групп при СТ и ХМВТ отражена в табл. 2 и на рис. 3.

Максимальная выраженность амплитуды залповой активности отмечалась в группе с СТ ($p < 0,05$). Спонтанная залповая активность выявлялась с общего поверхностного сгибателя пальцев у пациентов с ХМВТ ($991,4 \pm 37,6$ мкВ) и пациентов с СТ ($1138,7 \pm 44,1$ мкВ). Аналогичная тенденция обнаруживалась при записи поверхностной ЭМГ с *m. orbicularis oculi* в интерференционных пробах в покое и при выполнении функциональных проб, определяющих гиперкинетическую готовность мышц, с наибольшим проявлением у пациентов с СТ.

Таблица 2. Динамика показателей амплитуды залповой активности (мкВ) по данным поверхностной электромиографии с различных мышечных групп при синдроме Туретта и хронических моторно-вокальных тиках до лечения

Table 2. Dynamics of the burst activity amplitude values (μV) at surface electromyography of different muscle groups in patients with Tourette syndrome and chronic motor/vocal tics prior to treatment initiation

Мышечные группы Muscle groups	СТ TS	ХМБТ CMVT	Группа контро- ля Control group	Достоверность (p) Significance (p)
Интерференционная проба в покое, <i>m. flexor digitorum superficialis</i> Interference test of <i>m. flexor digitorum</i> at rest	1624,5 $\pm$ 108,3* (длительность 75,3 $\pm$ 0,6 мс) 1624.5 $\pm$ 108.3* (duration 75.3 $\pm$ 0.6 ms)	992,5 $\pm$ 219** (длительность 79,3 $\pm$ 4,4 мс) 992.5 $\pm$ 219** (duration 79.3 $\pm$ 4.4 ms)	122,7 $\pm$ 47,82 мкВ 122.7 $\pm$ 47.82 μV	* $p < 0,001$ (между СТ и показателями в группе контроля) ** $p < 0,01$ (между ХМБТ и показателями в группе контроля) * $p < 0.001$ (when comparing the TS group with the control group) ** $p < 0.01$ (when comparing the CMVT group with the control group)
Интерференционная проба с выполнением функциональных проб, определяющих гиперкинетическую готовность мышц, <i>m. flexor digitorum superficialis</i> Interference testing with multiple functional tests for the assessment of hyperkinetic readiness of the muscles, <i>m. flexor digitorum superficialis</i>	2150,3 $\pm$ 315,4* (длительность 95,6 $\pm$ 15,4 мс) 2150.3 $\pm$ 315.4* (duration 95.6 $\pm$ 15.4 ms)	1334,7 $\pm$ 56,5** (длительность 55,9 мс) 1334.7 $\pm$ 56.5** (duration 55.9 ms)	550,4 $\pm$ 78,9 мкВ 550.4 $\pm$ 78.9 μV	* $p < 0,001$ (между СТ и показателями в группе контроля) ** $p < 0,001$ (между ХМБТ и показателями в группе контроля) * $p < 0.001$ (when comparing the TS group with the control group) ** $p < 0.01$ (when comparing the CMVT group with the control group)
Интерференционная проба в покое, <i>m. supraspinatus</i> Interference testing of <i>m. supraspinatus</i> at rest	138 $\pm$ 289,5* (длительность 49,9 $\pm$ 5,5 мс) 138 $\pm$ 289.5* (duration 49.9 $\pm$ 5.5 ms)	1099 $\pm$ 115** (длительность 55,6 $\pm$ 10,5 мс) 1099 $\pm$ 115** (duration 55.6 $\pm$ 10.5 ms)	122,7 $\pm$ 47,82 мкВ 122.7 $\pm$ 47.82 μV	* $p < 0,001$ (между СТ и показателями группы контроля) ** $p < 0,001$ (между ХМБТ и показателями группы контроля) * $p < 0.001$ (when comparing the TS group with the control group) ** $p < 0.01$ (when comparing the CMVT group with the control group)
Интерференционная проба с выполнением функциональных проб, определяющих гиперкинетическую готовность мышц, <i>m. supraspinatus</i> Interference testing with multiple functional tests for the assessment of hyperkinetic readiness of the muscles, <i>m. supraspinatus</i>	2010,5 $\pm$ 66,4* (длительность 78,3 мс $\pm$ 0,7 мс) 2010.5 $\pm$ 66.4* (duration 78.3 $\pm$ 0.7 ms)	1678,3 $\pm$ 66,4** (длительность 88,4 $\pm$ 34,3 мс) 1678.3 $\pm$ 66.4** (duration 88.4 $\pm$ 34.3 ms)	550,4 $\pm$ 78,9 мкВ 550.4 $\pm$ 78.9 μV	* $p < 0,001$ (между СТ и показателями группы контроля) ** $p < 0,001$ (между ХМБТ и показателями группы контроля) * $p < 0.001$ (when comparing the TS group with the control group) ** $p < 0.01$ (when comparing the CMVT group with the control group)

Примечание. СТ — синдром Туретта; ХМБТ — хронические моторно-вокальные тики.

Note. TS — Tourette syndrome; CMVT — chronic motor/vocal tics.

На фоне приема топирамата была достигнута положительная динамика в виде уменьшения клинических проявлений тикозных гиперкинезов согласно Йельской шкале оценки тяжести тиков у пациентов с ХМБТ и СТ (рис. 4), что соотносилось с методом подсчета тиков за 20 мин.

Динамика показателей ССВП на фоне лечения топираматом представлена на рис. 5. И у пациентов с ХМБТ, и у пациентов с СТ отмечалась значимая нормализация показателей межпиковых латентностей. Достоверное уменьшение амплитудных показателей было выявлено у пациентов с ХМБТ.

У пациентов с СТ значимых изменений показателей амплитуды соматосенсорной зоны коры зарегистрировано не было.

Прием топирамата позволил значительно уменьшить выраженность тикозных гиперкинезов, что отразилось при регистрации залповой активности во время записи поверхностной ЭМГ в интерференционной пробе в покое и с выполнением функциональных проб, определяющих гиперкинетическую готовность мышц, с *m. flexor digitorum superficialis* (рис. 6). Аналогичная картина наблюдалась и при исследовании ЭМГ с других мышечных групп: *m. orbicularis oculi*, *m. supraspinatus*.

Таким образом, применение топирамата для лечения тиков достоверно уменьшало клинические проявления тиковых гиперкинезов у пациентов с ХМБТ и СТ, степень выраженности которых определялась по Международной Йельской шкале оценки тяжести тиков и с помощью подсчета тиков за 20 мин. На фоне приема топирамата выявлялось достоверное уменьшение залповой активности при исследовании различных мышечных групп с помощью поверхностной ЭМГ у пациентов с ХМБТ и СТ. Максимальный эффект был зарегистрирован

у пациентов с ХМБТ. В процессе лечения топираматом отмечалась нормализация показателей межпиковых латентностей и показателей амплитуды при исследовании ССВП у пациентов с ХМБТ и СТ. Максимальный эффект был также зарегистрирован у пациентов с ХМБТ.

Заключение

Методики поверхностной ЭМГ и ССВП могут применяться для оценки эффективности проводимого лечения тиковых гиперкинезов и СТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антонов И.П., Шанько Г.Г. Гиперкинезы у детей: вопросы этиологии, патогенеза, лечения. Минск: Наука и техника, 1975. 213 с. [Antonov I.P., Shan'ko G.G. Hyperkineses in children: etiology, pathogenesis, treatment. Minsk: Nauka i tekhnika, 1975. 213 p. (In Russ.).]
2. Боголепов Н.К. Экстрапирамидная система. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. Т. 35. М.: Советская энциклопедия, 1964. С. 25. [Bogolepov N.K. Extrapyramidal system. In: Big medical encyclopedia. V. 35. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya, 1964. P. 25. (In Russ.).]
3. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. Иваново: ПрессСтро, 2011. 532 с. [Gnezditskiy V.V., Korepina O.S. Atlas of brain induced potentials. Ivanovo: PressSto, 2011. 532 p. (In Russ.).]
4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных заболеваний. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 488 с. [Zenkov L.R., Ronkin M.A. Functional diagnostics of neurological diseases. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 488 p. (In Russ.).]
5. Зыков В.П., Мосин И.М., Сафронов Д.Л. Зрительные вызванные потенциалы у больных эпилепсией в раннем возрасте. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2009;1(1):14–20. [Zykov V.P., Mosin I.M., Safronov D.L. Visual evoked potentials in infants with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2009;1(1):14–20. (In Russ.).]
6. Зыков В.П. Клиническая синдромология, патогенез, комплексная терапия тиков у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 38 с. [Zykov V.P. Clinical syndromology, pathogenesis, complex therapy of tics in children. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 1999. 38 p. (In Russ.).]
7. Зыков В.П. Тики детского возраста. М.: МБН, 2002. 163 с. [Zykov V.P. Tics in childhood. Moscow: MBN, 2002. 163 p. (In Russ.).]
8. Зыков В.П. Эволюция синдрома Туретта. В сб.: Аннотированные доклады по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М., 2011. С. 247–50. [Zykov V.P. The evolution of Tourette's syndrome. In: Annotated reports based on the materials of the II National Congress of Parkinson's disease and movement disorders. Moscow, 2011. Pp. 247–50. (In Russ.).]
9. Левин О.С. Тиковые гиперкинезы. В кн.: Экстрапирамидные расстройства: руководство по лечению и диагностике. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской. М., 2002. С. 313–25, 327–55. [Levin O.S. Tic hyperkineses. In: Extrapyramidal disorders: a guide for treatment and diagnosis. Ed. by V.N. Shtok, I.A. Ivanova-Smolenskaya. Moscow, 2002. Pp. 313–25, 327–55. (In Russ.).]
10. Шанько Г.Г. Генерализованный тик (болезнь Жиль де ля Туретта) у детей и подростков: методические рекомендации. Минск: Наука и техника, 1990. 29 с. [Shan'ko G.G. Generalized tic disorder (Gilles de la Tourette's disease) in children and adolescents: guidelines. Minsk: Nauka i tekhnika, 1990. 29 p. (In Russ.).]
11. Bamard E.A., Skolnick P., Olsen R.W. et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. Pharmacol Rev 1998;50(2):291–313.
12. Chen Y.C., Kung S.S., Chen B.Y. et al. Identifications, classification, and evolution of the vertebrate alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptor subunit genes. J Mol Evol 2001;53(6):690–702.
13. Costa E. From GABAA receptor diversity emerges a unified vision of GABA-ergic inhibition. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998;38:321–50.
14. Freeman R.D., Fask D.K., Burd L. et al. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. Med Child Neurol 2000;42:436–47.
15. Jankovich J. Tourette's disorder. N Eng J Med 2001;16(345):15–29.
16. Leckman J.F., Riddle M.A., Hardin M.T. et al. The Yale Global Tic Severity Scale; initial testing of a clinical-rated scale of tic severity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1989;28:566–73.
17. Mills S., Hedderly T. A guide to childhood motor stereotypes, tic disorders and the Tourette spectrum for the primary care practitioner. Ulster Med J 2014;83(1):22–30.
18. Yang C.S., Zhang L.N., Zeng L.N. et al. Topiramate for Tourette's syndrome in children: a meta-analysis. Pediatr Neurol 2013;49(5).

Поражение органа зрения у больных с туберозным склерозом (обзор литературы)

А.С. Ольшанская, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко

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

Введение. В обзоре изложены сведения о характере и современных методах диагностики поражения органа зрения при туберозном склерозе (ТС).

Цель обзора — обзор доступных публикаций, посвященных изучению поражения органа зрения при ТС.

Материалы и методы. Проведен поиск доступных полнотекстовых публикаций в зарубежных и российских базах данных.

Результаты. Представленный анализ доступных нам источников литературы свидетельствует о высокой вариабельности поражения органа зрения при ТС по клиническому течению (медленно прогрессирующее, стационарное, быстро прогрессирующее), степени тяжести (от асимптомного до тяжелого инвалидизирующего) и клиническим формам.

Выводы. При ведении пациентов (пробандов) с ТС 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 ТС.

Ключевые слова: факоматоз, туберозный склероз, болезнь Бурневиля — Прингла, поражение глаз, зрительный нерв, гамартома

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-4-27-32

LESIONS OF VISION ORGAN IN PATIENS WITH TUBEROUS SCLEROSIS (REVIEW OF LITERATURE)

A.S. Ol'shanskaya, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko

Prof. V.F. Voyno-Yasnetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Background. The review provides information on the nature and the modern methods of diagnosis of the lesions in organ of vision in patients with tuberous sclerosis.

Objective: to explore available publications devoted to studying of the eye lesions in patients with TS.

Materials and methods. The review of available full text publications in foreign and Russian databases is carried out.

Results. Presented literature review indicates a high variability of the lesions of organ of vision in tuberous sclerosis in the clinical course (slowly progressive, stationary, and rapidly progressive), severity (from asymptomatic to severe disabling), and clinical forms.

Conclusion. During the observation of patients (proband) with tuberous sclerosis 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 tuberous sclerosis.

Key words: phakomatosis, tuberous sclerosis, Bourneville—Pringle disease, lesion of eye, optic nerve, hamartoma

Введение

Туберозный склероз (ТС) (болезнь Бурневиля—Прингла, центральный нейрономатоз, нейрокожный синдром типа Бурневиля, синдром себорейной аденотомии, судорог и умственной отсталости) — наследственное моногенное заболевание, характеризующееся системным поражением кожи, костей, органа зрения, эндокринной системы и центральной нервной системы, обусловленное нарушением пролиферации, миграции и дифференциации клеток нейроглии, формированием опухолей во внутренних органах и тканях.

Тип наследования — аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. Все изменения при ТС имеют единую патоморфологическую основу — гамартомотозную пролиферацию [5].

В литературе описание ТС впервые встречается в 1862 г., когда немецкий патологоанатом Фридрих фон Реклингхаузен описал клинические симптомы заболевания после вскрытия мертворожденного ребенка с многочисленными опухолями головного мозга и сердца. Однако сам термин «туберозный склероз» был предложен спустя 18 лет французским невропатологом

Дезире-Маглуаром Бурневиллем, детализировавшим патологические изменения в головном мозге 15-летней девочки с признаками задержки психического развития, страдавшей эпилепсией и имевшей кожные проявления. В 1890 г. английский дерматолог Джон Джеймс Прингл описал ангиофибромы лица (аденому Прингла) у больных ТС. В 1908 г. немецкий невропатолог Генрих Фогт описал классическую клиническую триаду ТС — так называемый комплекс ТС (судорожные приступы, аденома слюнных желез и задержка умственного развития), который в течение длительного времени считался патогномоничным для данного заболевания. Заболевание характеризовалось высокой ранней детской смертностью и снижением продолжительности жизни у взрослых людей. В 1921 г. голландский офтальмолог Ян ван дер Хуве описал характерные для ТС изменения на глазном дне — симптом «тутовой ягоды» (факому) [6, 13].

В мире распространенность ТС варьирует от 1 на 30 000 до 1 на 50 000 человек, но в отдельных популяциях ТС встречается чаще — 1 случай на 6000–15 400 населения [25]. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. В 80 % случаев заболевание является результатом спонтанной мутации [3]. Расчетное число больных ТС в России составляет около 7000 [2].

В настоящий момент в зависимости от дефектного гена выделяют 2 типа заболевания. ТС 1-го типа обусловлен мутацией гена *TSC1* на длинном плече хромосомы 9 (9q32); этот ген кодирует крупный белок гамартин. ТС 2-го типа обусловлен мутацией гена *TSC2* на коротком плече хромосомы 16 (16p13.3); этот ген кодирует белок туберин [14]. Считается, что у пациентов с мутациями в гене *TSC2* заболевание протекает более тяжело, чем в случае мутаций в гене *TSC1*.

При постановке диагноза ТС необходимо использовать диагностические критерии заболевания, которые были приняты в 1998 г. и пересмотрены в 2012 г. в рамках International TSC Clinical Consensus Conference. Несомненный диагноз ТС устанавливается на основании наличия 2 первичных признаков или 1 первичного и 2 вторичных признаков; возможный диагноз — на основании наличия 1 первичного и 1 вторичного признаков; предположительный диагноз — на основании наличия или 1 первичного признака, или 2 (и больше) вторичных признаков. Подтвержденная патогенная мутация гена *TSC1* или *TSC2* — главный критерий, достаточный для постановки диагноза ТС.

Первичные (большие) признаки ТС: ангиофибромы лица (не менее 3) или фиброзные бляшки на лбу, гипопигментные пятна (не менее 3 и не менее 5 мм в диаметре), нетравматические околоногтевые фибромы (не менее 2), «шагреновые бляшки», множественные гамартомы сетчатки, корковые дисплазии (не менее 3) — корковые туберы и миграционные тракты

в белом веществе головного мозга, субэпендимальные узлы (не менее 2), субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, множественные или одиночные рабдомиомы сердца, лимфангиолейомиоматоз легких, множественные ангиомиолипомы почек (не менее 2).

Вторичные (малые) признаки ТС: многочисленные углубления в эмали зубов (не менее 3), фибромы в полости рта (не менее 2), гамартомы внутренних органов, ахроматический участок сетчатки, «пятна-конфетти» на коже, множественные кисты почек.

Целью обзора явился поиск и системный анализ доступных публикаций, посвященных изучению поражения органа зрения при ТС.

Материалы и методы

Литературный поиск. Литература, посвященная изучению поражению органа зрения при ТС, была получена посредством поиска данных в научной электронной библиотеке России — eLIBRARY.RU, а также в международных базах данных, включающих PubMed/MedLine, Springer. Поиск литературы был ограничен русским и английским языками; рассматривались работы, опубликованные с 1965 по 2016 г. включительно. В результате были изучены все медицинские публикации, в названиях которых, текстах или тезисах встречались следующие ключевые слова: туберозный склероз, гамартома сетчатки, офтальмологические проявления, обзор, глаз (tuberous sclerosis, retinal hamartoma, ophthalmic manifestations, review, eye). Этот вид поиска по ключевым словам был самым практичным.

Выбор и качественная оценка публикаций. В обзор были включены исследования в упомянутых выше базах данных, с полным текстом, а также описания в виде тезисов, при учете языка оригинального текста. Все найденные публикации подробно изучались. В список включались только те материалы, которые удовлетворяли критериям поиска.

Результаты

В целом за обозначенный период были идентифицированы 386 публикаций, из них в зарубежных базах данных, посвященных ТС и поражению органа зрения при ТС, — 293, российских авторов — 93. Из общего числа только 37 публикаций были включены в обзор на основании критериев поиска.

Офтальмологические нарушения у больных ТС выявляются приблизительно в 70 % случаев [9]. Характер поражения органа зрения при ТС вариативный даже среди больных, являющихся членами одной семьи.

Офтальмологические проявления ТС можно разделить на 2 группы:

- ретинальные (колобомы хориоидеи и диска зрительного нерва (ДЗН), очаги диспигмен-

тации сетчатки, астроцитарные гамартомы сетчатки и ДЗН);

- неретинальные (ангиофибромы век, субконъюнктивальные узелки, колобомы радужной оболочки, хрусталика, цилиарного тела, нарушения пигментации радужной оболочки и ресниц, помутнение хрусталика).

В практике наиболее часто обнаруживаются астроцитарные гамартомы глазного дна — они встречаются более чем у 53 % больных ТС, при этом у половины этих пациентов гамартомы обнаруживаются билатерально [17].

Гамартома сетчатки — доброкачественная, слегка проминирующая, частично пигментированная опухоль, локализованная вокруг ДЗН или на периферии глазного дна. Гистологически она представляет собой сеть вытянутых глиальных астроцитов и кровеносных сосудов, локализующихся преимущественно в слое нервных волокон сетчатки. Часто манифестирует в первые 2 года жизни ребенка. Гамартомы сетчатки бывают как единичные, так и множественные.

Выделяют 3 типа ретинальных гамартом:

- гамартомы 1-го типа — полупрозрачные плоские округлые образования на сетчатке. Их обнаруживают у большинства (до 70 %) больных ТС с вовлечением в патологический процесс органа зрения;
- гамартомы 2-го типа (факома, симптом «тутовой ягоды») — более крупные проминирующие блестящие многоузелковые образования на сетчатке, часто содержащие кальций. Как правило, гамартомы 2-го типа перекрывают лежащие под ними сосуды сетчатки и встречаются у 46–55 % пациентов с поражением глаз на фоне ТС;
- гамартомы 3-го типа объединяют признаки гамартом 1-го и 2-го типов и встречаются в 14 % случаев. У 30–35 % пациентов на 1 глазу могут развиваться несколько гамартом различных типов [18].

Гамартомы сетчатки у большинства больных ТС существуют бессимптомно и не претерпевают изменений в течение жизни. Описаны единичные случаи спонтанного регресса гамартом [19]. Прогрессирование гамартом хотя и встречается реже, но сопровождается инвалидизирующими осложнениями (субретинальная экссудация, макулярный отек, кровоизлияние в стекловидное тело, неоваскулярная глаукома и др.), что может привести к резкой потере остроты зрения [31, 28].

Гамартомы сетчатки диагностируются с помощью офтальмоскопии, флуоресцентной ангиографии (ФАГ), оптической когерентной томографии (ОКТ) и ультразвукового исследования глаза. Считается, что самыми информативными методами диагностики гамартом являются ОКТ и ФАГ, с помощью которых

можно обнаружить образования на ранних стадиях развития, что невозможно при офтальмоскопии [12]. Дифференциальную диагностику гамартом сетчатки необходимо проводить с ретинобластомой, меланомой хориоидеи, ретиноцитомой, ретинальной капиллярной гемангиомой.

Гигантоклеточные астроцитомы сетчатки состоят из крупных клеток с изобильной цитоплазмой и плеоморфными ядрами и по морфологическому строению напоминают субэпендимальные образования. Гигантоклеточные астроцитомы обычно локализуются в перипапиллярной области, их диаметр может достигать 5–6 размеров ДЗН, а высота — 4 мм [22, 30]. Они диагностируются с помощью офтальмоскопии, ФАГ и ОКТ.

Гамартома зрительного нерва — это опухоль, развивающаяся из глиальной ткани сетчатки, чаще всего в области заднего полюса. Патологический процесс, как правило, односторонний. Представляет собой бугристые белесоватые, серые или желтоватые округлые образования, одиночные или в виде колоний, располагающиеся в перипапиллярной зоне и по краю ДЗН. При прогрессировании опухоли ДЗН представляется увеличенным и несколько проминирующим в стекловидное тело. Может сопровождаться отеком, кровоизлиянием, расширением сосудов, что создает картину застойного ДЗН. Гамартома ДЗН со временем может постепенно кальцифицироваться и внешне напоминать друзы ДЗН. При динамическом наблюдении для гамартомы зрительного нерва характерен медленный рост в течение многих лет. При глубоком расположении гамартома оказывает давление на волокна зрительного нерва, что может вызывать постепенное ухудшение зрения и появление скотом на месте расположения. Диагностируется с помощью офтальмоскопии, ОКТ, ФАГ, электрофизиологического исследования и компьютерной периметрии. Гамартому необходимо дифференцировать не только с друзами зрительного нерва, но и с ретинобластомой. Ретинобластома, в отличие от гамартомы зрительного нерва, характеризуется быстрым ростом и имеет злокачественный характер [20, 11].

Хориоретинальная депигментация, как правило, имеет вид округлых очажков диаметром 0,1–1,5 размера ДЗН, которые располагаются на средней периферии глазного дна, реже — в макуле и заднем полюсе. У 9 % больных ТС наблюдается солитарная или мультифокальная форма гипертрофии пигментного эпителия сетчатки. При ОКТ очаги депигментации характеризуются частичным или полным отсутствием пигментного эпителия, а также усилением фонового сигнала от хориоидеи, появляющимся в связи с дефектом пигментного эпителия [37].

«Шагреневые бляшки» — это участки фиброматозной инфильтрации кожи, обычно располагаю-

щиеся на веках и в пояснично-крестцовой области. Представляют собой слегка возвышающиеся над окружающей поверхностью участки утолщения кожи светло-коричневого или серовато-зеленого цвета. Встречаются, как правило, у больных старше 10 лет, хотя могут выявляться и при рождении ребенка с ТС [1].

Ангиофиброма век (ангиома склерозирующая, гемангиофиброма) — доброкачественная опухоль, состоящая из сосудистой и волокнистой соединительной ткани, имеющая вид небольшого выпуклого плотного ограниченного узла диаметром от 3 мм до нескольких сантиметров. Такое уплотнение эпидермиса в большинстве случаев не вызывает субъективных жалоб у пациента и может длительное время находиться в стабильном состоянии. Цвет ангиофибромы век варьирует от розоватого, желтоватого до бурого, консистенция плотная, эластичная. Поверхность ангиофибромы выглядит полупрозрачной, сквозь кожу просвечивают капилляры, хорошо заметные при дермоскопии. Опухоль растет медленно, годами совершенно не изменяясь. Развивается преимущественно после 40–50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. Ангиофиброма век относится к редким кожным новообразованиям при ТС [32].

Гетерохромия, или секторальная гипопигментация (депигментация), и колобома радужной оболочки являются редкими формами поражения органа зрения при ТС. Гетерохромия характеризуется локальной атрофией стромального слоя радужки, в результате чего ее цвет становится светлее. Гетерохромия может сопровождаться дефектом радужки (атипичная колобома) и со временем спровоцировать развитие неоваскуляризации радужки. Колобома радужной оболочки, как правило, сочетается с **гамартомой цилиарного тела (иридоцилиарной гамартомой)**, вызывающей деформацию радужной диафрагмы, что приводит к нарушению зрачковой реакции и может вызвать светобоязнь, слезотечение, снижение зрения на пораженном глазу [15, 21].

Лимфангиома конъюнктивы (сосудистая гамартома лимфатического происхождения) — скопления расширенных новообразованных лимфатических сосудов, внутренняя поверхность которых выстлана эндотелием. Эти сосуды содержат серозную жидкость с примесью эритроцитов. Опухоль локализуется в конъюнктиве глазного яблока или ее сводах, в процесс могут вовлекаться полунная складка и слезное мяско. Опухоль выглядит как полупрозрачное желтоватое утолщение конъюнктивы и состоит из мелких долек, заполненных прозрачной жидкостью, иногда с примесью крови. На поверхности лимфангиомы нередко видны мелкие кровоизлияния [16].

Аниридия — врожденный порок развития, характеризующийся отсутствием радужки глаза. Он

сопровождается светобоязнью, нистагмом, сильным снижением остроты зрения с возможной дегенерацией роговицы, катарактой, глаукомой и другими проблемами глаза [24].

В единичных случаях при ТС встречаются **кератоконус** [35], **перимакулярный глиоз, помутнение хрусталика** [33], **костная гамартома орбиты** [7], которые в дальнейшем, возможно, также будут являться диагностическими критериями поражения глаз при ТС.

Косоглазие (гетеротропия, страбизм) — видимое проявление патологии глазодвигательного аппарата, характеризующееся неправильным, непараллельным положением роговиц. Согласно данным К. W. Wright за 2007 г., в популяции распространенность гетеротропий у детей до 1 года составляет около 1 %, а в возрасте 3–7 лет — приблизительно 3,5 % [36]. С. Williams и соавт., проанализировав в 2008 г. результаты обследования 7825 детей в возрасте 7 лет, рожденных в регионе Эйвон, выявили косоглазие у 2,3 % из них, гиперметропию — у 4,8 %, амблиопию — у 3,8 %. При обследовании 11-летних детей в Великобритании у 5,9 % из них была обнаружена миопия, у 1,5 % — гиперметропия, у 1,5 % — амблиопия [34]. По последним данным, частота встречаемости в России аметропий у детей с ТС составляет 58 %, косоглазие установлено у 21 %, амблиопия — у 63 %, что говорит о высокой настороженности врачей в плане коррекции аметропий у данной категории пациентов [4, 8]. Очень важна оптическая коррекция аметропий и устранение косоглазия в раннем возрасте, что в дальнейшем позволит уменьшить тяжесть функциональных расстройств у больных ТС.

В целом к часто встречающимся поражениям органа зрения при ТС относятся астроцитарные гамартмы сетчатки или зрительного нерва (50–75 %), очаги депигментации (39–40 %), ангиофибромы век (37–39 %), «шагреньевые бляшки» (20 %), аномалии рефракции: миопия (22 %), гиперметропия (22 %) и астигматизм (27 %). Такие изменения, как колобома радужки, хрусталика, хориоидеи, секторальная депигментация радужки, непаралитическое косоглазие, гипопигментация ресниц, встречаются реже (3–5 %), но тем не менее информировать неврологов и офтальмологов о данной патологии необходимо [26, 29]. Очень важно динамическое диспансерное наблюдение больных ТС с применением современных высокотехнологичных методов диагностики. Недостаточная информированность неврологов и дерматологов об особенностях и важности своевременной диагностики поражения органа зрения при ТС, а также низкая настороженность практикующих офтальмологов и врачей первичного звена здравоохранения в отношении ТС могут привести к развитию и поздней диагностике таких осложнений ТС, как отслойка сетчатки, кровоизлияние в стекловидное тело, атрофия зрительного

нерва, птоз, и других нарушений, способных привести к необратимым процессам и в итоге к слепоте. Большинство пациентов обращаются к неврологу, epileптологу, офтальмологу и дерматологу на более поздних этапах заболевания. Этиотропного лечения ТС на сегодняшний день не существует, но раннее симптоматическое лечение позволяет улучшить качество жизни пациентов и снизить риск инвалидизации. Учитывая, что в ряде случаев офтальмологические симптомы могут быть первыми и единственными клиническими проявлениями ТС, офтальмолог должен уметь распознавать вышеперечисленные клинические формы поражения органа зрения при ТС, тщательно изучать семейный анамнез, чтобы в последующем направить пациента на консультацию к другим специалистам (неврологу, дерматологу) с целью исключения патологических изменений в других органах и тканях.

Обсуждение

Проведенная нами систематизация информации, полученной из доступных русскоязычных и англоязычных работ, освещающих вопросы характера поражения органа зрения при ТС, включая особенности субъективной и объективной клинической картины, выбор наиболее информативных методов диагностики, свидетельствует о том, что поражение органа зрения при ТС в большинстве случаев начинается незаметно, прогрессирует медленно, реже — быстро. Как правило, поражение органа зрения у больных ТС протекает асимптомно (малосимптомно) и включает такие изменения, как гипо- или депигментация радужки, кальцифицированная гамартома сетчатки, хориоретинальная диспигментация. В то же время серьезные в прогностическом плане поражения органа зрения, включающие объемные образования (быстро прогрессирующие), могут длительное время игнорироваться, в связи с чем пациенты обращаются к офтальмологу на поздних стадиях патологического процесса, когда уже упущены терапевтические возможности, а оперативное лечение может давать лишь незначительный

эффект. Проведенный обзор показал, что во многих случаях отсутствует междисциплинарный подход к ведению пациентов с ТС. Это, возможно, обусловлено недостаточным уровнем подготовки специалистов в области наследственных нейроокулологических синдромов. В большинстве случаев в поликлиниках осуществляются лишь визометрия и биомикроскопия, редко проводятся или вовсе не назначаются периметрия, офтальмоскопия в условиях медикаментозной циклоплегии и тем более ФАГ и ОКТ. На сегодняшний день данные методики позволяют выявить изменения на глазном дне на ранних стадиях развития, а также помогают провести дифференциальную диагностику между злокачественным и доброкачественным ростом объемных образований [10, 23, 27].

Заключение

Таким образом, по мере внедрения современных методов диагностики расширяется наше понимание офтальмологических проявлений ТС. Проведенный обзор литературы свидетельствует о высокой вариабельности поражения органа зрения при ТС по клиническому течению (медленно прогрессирующее, стационарное, быстро прогрессирующее), степени тяжести (от асимптомного или малосимптомного до тяжелого инвалидизирующего) и клиническим формам. При ведении пациентов (пробандов) с ТС 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 аутосомно-доминантного типа наследования, клинического полиморфизма и высокой пенетрантности (степени проявления гена в признаке). Важен междисциплинарный подход к диагностике, диспансерному наблюдению и лечению ТС с тесным сотрудничеством неврологов (нейрогенетиков), офтальмологов и дерматологов, необходимо повышать уровень осведомленности о ТС у врачей первичного звена здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р. и др. Офтальмологические проявления при туберозном склерозе. Точка зрения. Восток—Запад 2015;2:18. [Bikbov M.M., Faizrahmanov R.R., Kalanov M.R. et al. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis. Tochkha zreniya. Vostok—Zapad = Point of View. East—West 2015;2:18. (In Russ.)].
2. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;3:58—74. [Dorofeeva M.Yu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;3:58—74. (In Russ.)].
3. Дорофеева М.Ю., Страхова О.С., Катыхшева О.В. и др. Туберозный склероз. Лечащий врач 2005;8:74—80. [Dorofeeva M.Yu., Strakhova O.S., Katysheva O.V. et al.. Tuberous sclerosis. Lechashchiy vrach = Attending Doctor 2005;8:74—80. (In Russ.)].
4. Мосин И.М., Балаян И.Г., Яркина О.С. и др. Изменение глаз у детей с туберозным склерозом. Российская педиатрическая офтальмология 2012;1:29—32. [Mosin I.M., Balayan I.G., Yarkina O.S. et al. Eye changes in the children with tuberous sclerosis. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology 2012;1:29—32. (In Russ.)].

5. Шнайдер Н.А. Туберозный склероз: дефиниция, особенности клинического течения. Международный неврологический журнал 2010;2(32):5–13. [Shnyder N.A. Tuberous sclerosis: definition and clinical features. *Mezhdunarodnyy neurologicheskiy zhurnal* = International Neurological Journal 2010;2(32):5–13. (In Russ.)].
6. Шнайдер Н.А., Максимова Ю.В., Максимов В.Н. и др. Туберозный склероз (болезнь Бурневилля–Прингла): учебное пособие. Под ред. Н.А. Шнайдер, Ю.В. Максимовой. Красноярск: КрасГМУ, 2010. 112 с. [Shnyder N.A., Maksimova Yu.V., Maksimov V.N. et al. Tuberous sclerosis (Bourneville–Pringle disease): a tutorial. Ed. by N.A. Shnyder, Yu.V. Maksimova. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical University, 2010. 112 p. (In Russ.)].
7. Abel A., Brockbank D.T., Farber M., Meyer D.R. Bony hamartoma of the inferior orbital rim in a patient with tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol* 2004;122(5):780–2. DOI: 10.1001/archoph.122.5.780.
8. Akinci A., Oner O., Guven A. Refractive errors and strabismus in children with tuberous sclerosis: a controlled study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009;46(6):345–8. DOI: 10.3928/01913913-20091104-06.
9. Ali M.J., Honavar S.G., Naik M.N. Retinal astrocytic hamartoma and Bourneville's disease. *Oman J Ophthalmol* 2012;5:198–9. DOI: 10.4103/0974-620X.106108.
10. Bai D.-Y., Wang X., Zhao J.-Y. et al. Comparison of color fundus photography, infrared fundus photography, and optical coherence tomography in detecting retinal hamartoma in patients with tuberous sclerosis complex. *Chinese Med J* 2016;129(10):1229–35. DOI: 10.4103/0366-6999.181976.
11. Brodsky M.C., Safar A.N. Optic disc tuber. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):710–2. DOI: 10.1001/archoph.125.5.710.
12. Chidambara L., Jayadev C., Mangalesh S. et al. Correlation of spectral-domain optical coherence tomography with fundus fluorescein angiography in an infant with retinal hamartomas. *Eur J Ophthalmol* 2015;25(6):106–8. DOI: 10.5301/ejo.5000640.
13. Crino P.B., Henske E.P. New developments in the neurobiology of the tuberous sclerosis complex. *Neurology* 1999;53:1384. DOI: 10.1212/wnl.53.7.1384.
14. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345–56. DOI: 10.1056/NEJMra055323.
15. Eagle R.C. Jr., Shields J.A., Shields C.L. et al. Hamartomas of the iris and ciliary epithelium in tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):711–5. DOI: 10.1001/archoph.118.5.711.
16. Freiberg F.J., Kunstmann E., König T. et al. Conjunctival lymphangioma in a 4-year-old girl revealed tuberous sclerosis complex. *GMS Ophthalmology Cases* 2016;6:Doc 09. DOI: 10.3205/oc000046.
17. Gunduz K., Eagle R.C. Jr., Shields C.L. et al. Invasive giant cell astrocytoma of the retina in a patient with tuberous sclerosis. *Ophthalmology* 1999;106:639–42. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90133-1.
18. Jakobiec F.A., Brodie S.E., Haik B. et al. Giant cell astrocytoma of the retina. A tumor of possible Mueller cell origin. *Ophthalmology* 1983;90:1565–7. DOI: 10.1016/S0161-6420(83)34348-7.
19. Kiratli H., Bilgic S. Spontaneous regression of retinal astrocytic hamartoma in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol* 2002;133:715–6. DOI: 10.1016/s0002-9394(01)01429-5.
20. Loukianou E., Kisma N., Pal B. Evolution of an astrocytic hamartoma of the optic nerve head in a patient with retinitis pigmentosa – photographic documentation over 2 years of follow-up. *Case Rep Ophthalmol* 2011;2:45–9. DOI: 10.1159/000324037.
21. Lucchese N.J., Goldberg M.F. Iris and fundus pigmentary changes in tuberous sclerosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1981;18(6):45–6. DOI: 10.3928/01913913-20091104-06.
22. Margo C.E., Barletta J.P., Staman J.A. Giant cell astrocytoma of the retina in tuberous sclerosis. *Retina* 1993;13(2):155–9. DOI: 10.1097/00006982-199313020-00013.
23. Mennel S., Meyer C.H., Eggarter F. et al. Autofluorescence and angiographic findings of retinal astrocytic hamartomas in tuberous sclerosis. *Ophthalmologica* 2005;219(6):350–6. DOI: 10.1159/000088377.
24. Milea D., Burillon C. Aniridia in a patient with tuberous sclerosis. *Br J Ophthalmol* 1997;81(9):802. DOI: 10.1136/bjo.81.9.802c.
25. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:125–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb37754.x.
26. Panwar Praveen Kumar, Chaudhary K.P., Sharma Kalpna. Tuberous sclerosis. *Delhi J Ophthalmol* 2014;24(3):192–4. DOI: 10.7869/djo.41.
27. Pichi F., Massaro D., Serafino M. et al. Retinal astrocytic hamartoma: optical coherence tomography classification and correlation with tuberous sclerosis complex. *Retina* 2016;36(6):1199–208. DOI: 10.1097/iae.0000000000000829.
28. Robertson D.M. Ophthalmic findings. In: Tuberous sclerosis complex. 3rd edn. Ed. by M.R. Gomez, J.R. Sampson, V.H. Whittemore. New York: Oxford University Press, 1999. Pp. 145–59.
29. Rowley S.A., O'Callaghan F.J., Osborne J.P. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: a population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85:420–3. DOI: 10.1136/bjo.85.4.420.
30. Shami M.J., Benedict W.L., Myers M. Early manifestation of retinal hamartomas in tuberous sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1993;115(4):539–40. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)74461-7.
31. Shields J.A., Eagle R.C. Jr., Shields C.L. et al. Aggressive retinal astrocytomas in 4 patients with tuberous sclerosis complex. *Arch Ophthalmol* 2005;123:856–63. DOI: 10.1001/archoph.123.6.856.
32. Verheyden C.N. Treatment of the facial angiofibromas of tuberous sclerosis. *Plast Reconstr Surg* 1996;98(5):777–83.
33. Warner J.E., Lessell S. Cataract in tuberous sclerosis. *J Neuroophthalmol* 1997;17(1):33–5. DOI: 10.1097/00041327-199703000-00006.
34. Williams C., Northstone K., Howard M. et al. Prevalence and risk factors for common vision problems in children: data from the ALSPAC study. *Br J Ophthalmol* 2008;92(7):959–64. DOI: doi.org/10.1136/bjo.2007.134700.
35. Wong R., Rajendram R., Poole T.R. Keratoconus in tuberous sclerosis. *Eye (Lond)* 2007;21(2):287–8. DOI: 10.1038/sj.eye.6702536.
36. Wright K.W. Color atlas of strabismus surgery: Strategies and techniques. New York: Springer, 2007. Pp. 3–87.
37. Xu L., Burke T.R., Greenberg J.P. et al. Infrared imaging and optical coherence tomography reveal early-stage astrocytic hamartomas not detectable by funduscopy. *Am J Ophthalmol* 2012;153(5):883–9. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.10.033.

Синдром Фелан–МакДермид (del 22q13 и r(22)): обзор литературы и 2 случая

М.Ю. Бобылова¹, М.А. Никитина¹, К.Ю. Мухин¹, А.В. Куликов²

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителы Луки»;

Россия, 143397 Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Синдром Фелан – МакДермид (СФМ) – микроделеционный синдром, сопровождающийся потерей концевых участков хромосомы 22, иногда с образованием кольцевой хромосомы 22. Клинически СФМ проявляется эпилепсией и психическими нарушениями (аутизм, умственная отсталость, отсутствие экспрессивной речи, расстройства сна, с подросткового возраста – расстройства настроения). Неврологический статус характеризуется диффузной мышечной гипотонией с первых дней жизни, задержкой формирования двигательных навыков, функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. У детей старше 1 года становится явным расстройство аутистического спектра, наблюдается своеобразная неловкая походка с частыми падениями и низкая чувствительность к боли. Характерно грубое отставание вербального интеллекта (экспрессивная речь отсутствует или представлена отдельными словами). Эпилептиформная активность по типу доброкачественных паттернов детства в той или иной степени выявляется у всех пациентов с СФМ, а эпилептические приступы (фарингооральные и вторично-генерализованные, возрастзависимые) описаны в половине случаев. В ряде случаев эпилепсия приобретает фармакорезистентное течение. В настоящей статье представлены описания 2 клинических случаев СФМ.

Ключевые слова: синдром Фелан–МакДермид, del 22q13, r(22), доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, аутизм, эпилепсия

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-4-33-44

PHELAN–MCDERMID SYNDROM (del 22q13 AND r(22)): LITERATURE REVIEW AND 2 CASE REPORTS

M. Yu. Bobylova¹, M. A. Nikitina¹, K. Yu. Mukhin¹, A. V. Kulikov²

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow 143397, Russia;

²Mental Health Research Center; 34 Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Phelan–McDermid syndrome (PMS) is a microdeletion syndrome associated with the loss of terminal segments in chromosome 22, sometimes with development of the ring chromosome 22. Clinical manifestations of PMS include epilepsy and mental disorders (autism, mental deficiency, lack of expressive speech, sleep disorders, mood disorders since adolescence). Neurologic status is characterized by diffuse muscle hypotonia since birth, delayed development of motor skills, functional gastrointestinal disorder. Children over 1 year develop autism spectrum disorders; they have a specific awkward gait with frequent falls and decreased sensitivity to pain. Severe delay in the development of verbal intelligence (when expressive speech is absent or represented by individual words) are typical for these patients. Epileptiform activity appearing in a form of benign epileptiform discharges of childhood is usually diagnosed in all PMS patients; epileptic seizures are documented in half of the cases. The disease is characterized by secondarily generalized, age-related epileptic seizures with oral-pharyngeal manifestations. In some cases epilepsy becomes drug-resistant. Current article describes 2 clinical cases of PMS.

Key words: Phelan–McDermid syndrome, del 22q13, r(22), benign epileptiform discharges of childhood, autism, epilepsy

Синдром Фелан–МакДермид (СФМ) (del 22q13 и r(22)) – микроделеционный синдром, сопровождающийся потерей терминального сегмента длинного плеча хромосомы 22 [13]. Был описан в 1985 г. авторами Кэти Фелан и Хизер МакДермид, поэтому по правилам русского языка название синдрома не склоняется: синдром Фелан–МакДермид.

Распространенность. Частота встречаемости СФМ оценивается как 2,5–10 случаев на 1 млн живорожден-

ных. Истинная распространенность неизвестна: СФМ редко диагностируют из-за отсутствия патогномичного фенотипа. Пациенты с СФМ обычно наблюдаются с диагнозами «недифференцированная умственная отсталость» или «аутизм».

Этиология и патогенез. Причинами СФМ могут быть микроделеция, несбалансированная транслокация, образование кольцевой хромосомы и другие структурные хромосомные перестройки.

Кольцевая хромосома 22 образуется из-за поломки терминальных концов на обоих плечах хромосомы. Поврежденные концы склеиваются между собой противоположными теломерами, при этом генетический материал может утрачиваться (тогда возникает микроделеция) или не утрачиваться. Клиническая картина СФМ развивается при наличии микроделеции. В случае образования кольцевой хромосомы без микроделеции фенотип остается в норме, но возникает риск микроделеций у потомков.

Потеря теломерных частей хромосомы 22 — г(22) — приводит к ряду клинических проявлений, значительно варьирующих в каждом конкретном случае и зависящих от протяженности микроделеции, стабильности кольцевидной структуры и степени мозаицизма. Кольцевая хромосома 22 возникает *de novo*, однако в литературе встречаются описания и семейных случаев [9]. Микроделеции 22q13.3 (без образования кольцевой хромосомы 22), как правило, образуются *de novo*.

Клинические картины обеих мутаций — г(22) и микроделеции 22q13.3 — сходны между собой. Минимальная молекулярная масса участка, необходимого для формирования СФМ, составляет 100 кДа. Для развития клинической картины СФМ микроделеция должна затронуть как минимум локус гена *SHANK3*, микроделеции без вовлечения локуса данного гена не относят к СФМ. Микроделеция при СФМ может включать более 90 генов. Диагноз подтверждается цитогенетическим исследованием или методом флуоресцентной гибридизации *in situ*.

Ген *SHANK3* кодирует одноименный белок Shank3 — структурный белок головного мозга, сердца, почек и других внутренних органов. Наиболее важную роль Shank3 играет в центральной нервной системе (ЦНС), поскольку из него состоит постсинаптическая мембрана глутаматергического NMDA-рецептора. Глутамат — один из основных возбуждающих нейромедиаторов, глутаматергические связи участвуют в процессах обучения и памяти. Ген *SHANK3* начинает экспрессироваться до рождения и участвует в процессах синаптогенеза. При нарушении структуры белка Shank3 в процессе синаптогенеза нейроны гиппокампов и мозжечка не образуют достаточного количества дендритных шипиков, что, соответственно, снижает плотность нейрональных связей. Такое же явление, но по другим причинам, наблюдается при синдроме Ретта и туберозном склерозе.

У пациентов с СФМ отмечаются расстройства аутистического спектра, причем степень задержки развития и поведенческие нарушения коррелируют с протяженностью микроделеции гена *SHANK3*. У части пациентов имеет место аутизм с задержкой психоречевого развития, в других случаях наблюдается задержка психоречевого развития с элементами аутизма.

Роль глутаматергической системы при аутизме хорошо известна и подтверждена не только данными функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), но и психофармакологическими исследованиями. В отличие от аутизма патогенез эпилепсии при мутации *SHANK3* в настоящее время неизвестен. Предполагается, что недостаточное количество нейрональных связей в нейронах гиппокампов способствует гиперабразимости [12].

Помимо гена *SHANK3* на хромосоме 22 найдены и другие кандидатные гены, ответственные за развитие СФМ, в том числе гены, участвующие в работе катехоламинергической системы и развитии мозжечка.

После открытия гена *SHANK3* его провозгласили едва ли не основой аутизма. Однако дальнейшие исследования показали, что микроделеция 22q13.3 встречается далеко не во всех случаях аутизма. Крупное исследование на данную тему провели в 2004 г. К. Nair-Miranda и соавт., обследовавшие на предмет наличия мутации гена *SHANK3* 82 пациентов с аутизмом в возрасте до 18 лет. В результате лишь у 2 из них была выявлена микроделеция 22q13.3 и у 1 — кольцевая хромосома 22 с той же микроделецией [12], т.е. частота СФМ в данной (случайной) выборке пациентов с аутизмом составила всего лишь 3,66 %. Таким образом, в настоящее время известно, что СФМ всегда сопровождается чертами аутизма, но далеко не все случаи аутизма можно объяснить микроделецией 22q13.3.

Клинические проявления. СФМ — поведенческий фенотип, характеризующийся преимущественно психическими нарушениями (аутизм, умственная отсталость), отсутствием экспрессивной речи, расстройствами сна и эпилепсией. В неврологическом статусе выявляются диффузная мышечная гипотония, наиболее выраженная у детей 1-го года жизни, задержка формирования двигательных навыков (в среднем дети начинают ходить в 22 мес), срыгивание, дефицит веса. На 1-м году наблюдается плохой глазной контакт, дети не подражают играм («ладушки», «сорока» и т.д.). После 2 лет наблюдается своеобразная походка, похожая на атактическую, но в строгом смысле это не атаксия, а неловкость и невнимательность, характерная для ребенка с задержкой развития. Такой ребенок быстро бежит, не обращая внимания на препятствия, часто падает или натывается на углы. Характерного пошатывания или резкого отклонения от траектории, как при туловищной атаксии, при этом не отмечается. Экспрессивная речь обычно отсутствует или представлена отдельными словами. Характерны низкая чувствительность к боли, облизывание или поедание несъедобных предметов [9, 11]. Аутистическое поведение включает двигательные стереотипии и ритуалы, а также недоразвитие коммуникативной сферы (нарушение контакта). Характерны гиперактивность, сложности концентрации внимания, аутоагрессия, агрессия.

С подросткового возраста описаны расстройства настроения [8, 9].

Вместе с тем известен случай СФМ (кольцевая хромосома 22) с нормальным развитием речи и пограничной умственной отсталостью при полной социальной адаптации. Фенотипически здоровая женщина была обследована после того, как родила мальчика с велокардиофациальным синдромом (делеция 22q11 и кольцевая хромосома 22). Кариотип матери оказался следующим: 46, XX t(22) [9].

Внешний фенотип СФМ неспецифичен. Даже при протяженной мутации клинические проявления слишком невыразительны, чтобы характеризовать синдром:

- краниофациальные аномалии: длинное лицо, эпикант, большие уши, нос картошкой, тонкие губы, острый выступающий подбородок, гипертелоризм, птоз;
- аномалии кистей и стоп: синдактилия I и III пальцев, сандалевидная щель, клинодактилия;
- аномалии внутренних органов при СФМ встречаются редко: врожденные пороки сердца и почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и связанный с этим гидронефроз, атрезия ануса, аномалия лимфатических сосудов нижних конечностей (лимфедема).

У пациентов с аномалиями внутренних органов выявлена значительная протяженность мутации: помимо локуса 22q13 она захватывает проксимально расположенные гены, отвечающие за органогенез плода (22q12, 22q11) [8].

Наиболее полная клиническая характеристика СФМ представлена в работах Н.А. Ishmael и соавт. [8], проанализировавших в 2003 г. 53 случая, опубликованных к тому времени в медицинской литературе, и добавивших 5 собственных наблюдений, описав, таким образом, проявления СФМ у 58 пациентов (табл. 1).

Морфология. МРТ головного мозга обнаруживает аномалии не более чем у 10 % пациентов с СФМ: расширение боковых желудочков, атрофия большого мозга и мозжечка, особенно его червя, менингиомы и опухоли мозжечка [8].

J. Delcán и соавт. опубликовали результаты морфологического и гистологического исследования 16-недельного плода с кариотипом 46, XX, кольцевой хромосомой 22 и микроделецией 22q13.3. Авторы не выявили аномалий внутренних органов, за исключением порока развития мозга — агенезии мозолистого тела, свода и прозрачной перегородки [3].

СФМ и нейрофиброматоз 2-го типа (НФ2). Ген НФ2 — *NF2* (нейрофибромин-2) — ген опухолевой супрессии, расположенный на хромосоме 22 в локусе 22q12.2. В случаях, когда микроделеция распространяется на этот участок, СФМ сопровождается симптомами НФ2. У 90 % больных НФ2 наблюдаются билате-

Таблица 1. Клинические симптомы синдрома Фелан—МакДермид по данным Н.А. Ishmael и соавт. [8]

Table 1. Clinical features of Phelan—McDermid syndrome according to H.A. Ishmael et al. [8]

Клинические проявления Clinical features	Число пациентов (из общего числа известных), у которых описаны данные проявления The number of patients (out of all known) having these features
Умственная отсталость Mental deficiency	55 из 58 55 out of 58
Задержка психомоторного развития Psychomotor retardation	43 из 58 43 out of 58
Мышечная гипотония Muscular hypotonia	23 из 58 23 out of 58
Атаксия Ataxia	7 из 22 7 out of 22
Эпилепсия Epilepsy	13 из 43 13 out of 43
Отсутствие экспрессивной речи Lack of expressive speech	24 из 58 24 out of 58
Расстройство настроения Mood disorder	18 из 38 18 out of 38

ральные вестибулярные шванномы. Встречаются также кожные пятна кофейного цвета и множественные опухоли ЦНС (менингиомы, астроцитомы, эпендимомы, нейрофибромы, множественные шванномы спинного мозга). Сочетание СФМ и НФ2 описано в 1997 г. австрийскими учеными Н. Kehrer-Sawatzki и соавт. у женщины 38 лет с кольцевой хромосомой и микроделецией хромосомы 22 (кариотип 46, XX t(22) | 45, XX 22q12.2). Семейный анамнез пациентки неотягощен, ранний анамнез в норме. На отставание в развитии обратили внимание в 4 года. Пациентка начала обучение в средней школе, но из-за низкой успеваемости по всем предметам была переведена в коррекционную школу для умственно отсталых детей, в которой училась до 15 лет. В этом возрасте стала быстро нарастать деменция, появились психотические эпизоды, дизартрия. В 17 лет пациентка перенесла галлюцинаторно-параноидный психоз с выраженным психомоторным возбуждением, в связи с чем была госпитализирована; далее проживала в интернате. В статусе отмечались кататония и мышечная ригидность. При нейровизуализации у пациентки диагностированы множественные опухоли ЦНС, в том числе двусторонняя вестибулярная шваннома, менингиома, интраспинальная опухоль. Несмотря на частичную нейрохирургическую

резекцию, у пациентки нарастали тетрапарез и резистентные к терапии эпилептические приступы [10]. Аналогичный случай развития вестибулярной шванномы описан в 2009 г. E. Denayer и соавт. у пациентки с кольцевой хромосомой 22 [4].

B. Zirn и L. Arning, учитывая частое сочетание СФМ с НФ2, рекомендуют пациентам с СФМ периодическое проведение МРТ головного и спинного мозга для диагностики и своевременной резекции специфических опухолей. Авторы указывают, что наблюдение при СФМ должно включать осмотр невролога для оценки атаксии (2 раза в год), аудиометрию с целью выявления снижения слуха и ранней диагностики менингиом и вестибулярных шванном (2 раза в год). Также целесообразно повторять МРТ головного и спинного мозга в возрасте 15–20 лет, так как это критический возраст для манифестации опухолей при НФ2. Далее периодичность МРТ определяется предыдущими данными и неврологическим статусом пациента [17].

СФМ и тератоидные опухоли ЦНС. Еще более проксимально, в локусе 22q11.2, находится ген *SMARCB1* (*IN11/hSNF5*), при поражении которого развивается рабдоидная опухоль ЦНС. Тератоидные рабдоидные опухоли ЦНС встречаются редко и, как правило, малигнизируются, проявляясь у детей до 3 лет. Продукт гена *SMARCB1* экспрессируется всеми клетками организма, входя в состав главного комплекса гистосовместимости.

Группой корейских авторов описан пациент с кариотипом 46, XY и микроделецией 3,5 Мб в локусе 22q13.31q13.33. Ребенок родился на 37-й неделе гестации с массой 2500 г. С рождения отмечались мышечная гипотония, гипорефлексия. Моторное развитие происходило с задержкой: к 11 мес мальчик не переворачивался. В 11 мес после падения ребенок госпитализирован с потерей сознания. Проведена МРТ для исключения ушиба мозга, и в черве мозжечка выявлено образование размером 5,6 × 5,0 × 7,6 см, выполнена хирургическая резекция. При гистологическом исследовании выявлены клетки типичной рабдоидной опухоли. Постооперационный период осложнился развитием эпилептического статуса. Из-за прогрессирования гидроцефалии в дальнейшем было проведено вентрикулоперитонеальное шунтирование. Затем ребенок получил химиотерапию (винкристин, цисплатин, доксорубин, циклофосфамид). Кариотипирование выявило кольцевую хромосому 22, при сравнительной геномной гибридизации выявлена мутация 22q13.31q13.33. Кариотип обоих родителей в норме [5]. Сходный случай описан у девочки в возрасте 4 лет [14].

СФМ также может сочетаться с синдромом Смита–Лемли–Опица.

СФМ и атаксия. Спинаocerebellарная атаксия 10-го типа (СЦА10) — аутомно-доминантное

заболевание, вызванное накоплением числа нуклеотидных повторов в гене *ATXN10*, расположенном в локусе 22q13.3. СЦА10 — редкая форма атаксии, в настоящее время описанная только у представителей Латинской Америки. Заболевание характеризуется мозжечковой атаксией и эпилепсией (если мутация распространяется на локус 22q13) [16].

Эпилепсия при СФМ. Эпилепсия у пациентов с СФМ встречается в 30 % случаев [13]. Характерны следующие типы эпилептических приступов: фебрильно-провоцируемые, генерализованные тонико-клонические, фокальные, типичные абсансы.

M.G. Figura и соавт. в 2014 г. обследовали 6 пациентов с СФМ (1 мужского пола и 5 женского пола, в возрасте от 11 до 30 лет) [6] и получили следующие данные.

Пациент 1, жен., 23 года. Перинатальный анамнез: норма. Раннее развитие: диффузная мышечная гипотония. Ходит с 1 года, первые слова после 7 лет. Фенотип: лицевой дизморфизм (длинное лицо, выступающий подбородок), сколиоз, вальгус нижних конечностей, пролапс митрального клапана. Психоневрологическое обследование: умственная отсталость, аутизм, бедная речь, эхолалии. Гипотрофия мышц голени, гиперрефлексия. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ): мультифокальная эпилептиформная активность, преимущественно в левой лобной области, усиливающаяся во сне. МРТ: полость прозрачной перегородки. Эпилепсия: дебют в 10 лет. Приступы: негативный миоклонус, заведение глаз вверх, потеря сознания до 1 мин. Частота: 1 раз в месяц. Лечение: ламотриджин — без эффекта.

Пациент 2, жен., 30 лет. Перинатальный анамнез: норма. В 9 мес менингит. Раннее развитие: с задержкой. Неврологический статус: микроцефалия, диффузная мышечная гипотония. В 18 мес диагностирован аутизм. Ходит с 4 лет, первые слова с 7 лет. Фенотип: лицевой дизморфизм, удлиненное лицо, микроцефалия (50 см), большие кисти, плосковальгусные стопы. Психоневрологическое обследование: умственная отсталость, бедный словарный запас, мышечная гипотония. ЭЭГ бодрствования: острые волны в левой височной области, редкие высокоамплитудные мультифокальные острые волны. ЭЭГ сна: нарастание эпилептиформной активности. МРТ: атрофия левой височной доли, расширение затылочных рогов боковых желудочков, изменение сигнала белого вещества в затылочных долях. Эпилепсия: дебют в 3 года на фоне ОРВИ с лихорадкой. Приступы: обмякание, клонические подергивания половины лица, руки, ноги. Лечение: вальпроат — достигнута ремиссия в течение 7 лет; в 10 лет терапия отменена (в связи с длительной ремиссией). В 11 лет развитие эпилептического статуса, получала внутривенно бензодиазепины, затем назначены карбамазепин, вигабатрин. В 13 лет терапия отменена. В возрасте 23 лет: появление миоклонуса

в верхних конечностях. Получала карбамазепин, ламотриджин. Продолжались редкие генерализованные миоклонические приступы. Получала топирамат (непереносимость), карбамазепин (сохраняются редкие приступы).

Пациент 3, жен., 16 лет. *Перинатальный анамнез:* не отягощен. *Раннее развитие:* с задержкой. Диффузная мышечная гипотония. Контроль головы с 4 мес, ползание с 12 мес, ходит с 14 мес. До 1 года бедность вокализаций, лепета, первые слова в 4 года. На фоне занятий с логопедом — короткие фразы и выполнение инструкций. К 16 годам регресс речи и утрата навыков опрятности. *Фенотип:* низкорослость, микроцефалия, лицевой дизморфизм (плаггиоцефалия, узкий лоб, большие уши). *Нарушения поведения:* аутизм, гиперактивность, агрессия, недостаточность контакта и общения, избирательность в еде, стереотипии, эхолалия. *ЭЭГ в 3 года:* острые волны, комплексы пик—волна в лобно-центральных отделах с диффузным распространением во сне. *ЭЭГ в 6 лет:* норма. *МРТ:* асимметричная вентрикуломегалия (больше справа), перивентрикулярная лейкопатия. *Эпилепсия:* приступов никогда не было.

Пациент 4, жен., 23 года. *Перинатальный анамнез:* не отягощен. *Раннее развитие:* диффузная мышечная гипотония, моторное развитие по возрасту. Первые слова с 3 лет. Бедный словарный запас. Навыки опрятности контролирует непостоянно. Умственная отсталость. *Нарушения поведения:* гиперактивность, агрессия, импульсивность, ритуалы, нарушение сна, булимия. *Фенотип:* лицевой дизморфизм (плаггиоцефалия, большие уши, высокий лоб, асимметричное лицо), выступающие лопатки, гиперлордоз, вальгус нижних конечностей, плоскостопие, гипермобильность крупных суставов, на коже 2 пятна цвета кофе с молоком. *Неврологический статус:* моторная неловкость. *ЭЭГ:* в 8 лет — пароксизмальная активность в лобно-височных отделах с усилением во время ночного сна. В 15 лет — норма. *МРТ:* норма. *Эпилепсия:* приступов никогда не было.

Пациент 5, муж., 11 лет. *Перинатальный анамнез:* задержка внутриутробного развития плода, роды в срок (масса тела 1700 г, рост 48 см). *Раннее развитие:* диффузная мышечная гипотония. В 3 мес оперирован по поводу паховой грыжи. Задержка моторного и речевого развития. *Нарушения поведения:* гиперактивность, агрессия. *Фенотип:* лицевой дизморфизм (плаггиоцефалия, низкий рост волос, готическое небо), гипермобильность суставов, выступающие лопатки, плоскостопие. *Неврологический статус:* диффузная мышечная гипотония, моторная неловкость. *ЭЭГ:* мультифокальная эпилептиформная активность (в виде комплексов пик—волна) в лобно-центральных отделах, более выраженная во время ночного сна. *МРТ:* атрофия лобных долей. *Эпилепсия:* приступов никогда не было.

Пациент 6, жен., 14 лет. *Перинатальный анамнез:* острая гипоксия плода, экстренное кесарево сечение, асфиксия при рождении. *Раннее развитие:* первые слова в 7 лет, умственная отсталость. *Нарушения поведения:* гиперактивность, агрессия, бруксизм. *Неврологический статус:* диффузная мышечная гипотония, микроцефалия. *ЭЭГ:* мультифокальная эпилептиформная активность, наиболее выраженная в лобно-височных отделах, с нарастанием во время ночного сна. *МРТ:* гипоплазия мозолистого тела, вентрикуломегалия, лейкопатия. *Эпилепсия:* с 2 до 7 лет отмечены генерализованные приступы с частотой 1 раз в год. *Лечение:* карбамазепин, вальпроевая кислота, левитирацетам.

Таким образом, у 3 из 6 пациентов отмечались генерализованные эпилептические приступы (тонико-клонические и миоклонические). При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга (ВЭМ) с включением сна у этих пациентов выявлена мультирегиональная эпилептиформная активность, преимущественно в лобно-височных отделах, усиливающаяся во время сна. Авторы сделали заключение о том, что для СФМ характерно наличие «роландической» эпилептиформной активности, нарастающей во сне, с доброкачественным течением [6].

Данные, полученные в 2016 г. N. Ishikawa и соавт., включают случай СФМ с поздним дебютом эпилептических приступов и мультирегиональной эпилептиформной активностью (табл. 2). Клиническая картина эпилепсии соответствовала синдрому Леннокса—Гасто [7].

Авторы сделали заключение о том, что при СФМ имеется типичный паттерн ЭЭГ в виде мультифокальной эпилептиформной активности с преобладанием в лобно-центральных или лобно-височных отделах, с нарастанием во время ночного сна. При этом эпилепсия отмечается у большинства пациентов, приступы чаще начинаются в детском возрасте, по характеру — миоклонические, генерализованные тонико-клонические, фокальные или абсансы, с доброкачественным течением. Приступы могут провоцироваться повышением температуры. Специфических изменений на ЭЭГ не выявлено. При статистическом анализе между протяженностью микроделеции и дизморфизмом выявлена прямая корреляция, а тяжесть эпилепсии с протяженностью мутации не коррелирует. К тому же у нескольких пациентов выявлены не только генетические, но и другие возможные причины эпилепсии (перенесенная перинатальная гипоксия, менингит). В данном исследовании не выявлена взаимосвязь между тяжестью эпилепсии и умственной отсталостью или расстройствами поведения [5].

В работе L. Sooga и соавт. эпилепсия была выявлена у 13 из 32 (41 %) пациентов с СФМ. У 7 (22 %) пациентов отмечались только фебрильно-провоцируемые

Таблица 2. Клинические данные, полученные N. Ishikawa и соавт. [7]

Table 2. Clinical data obtained by N. Ishikawa et al. [7]

Пациент (пол, возраст) Patient (gender, age)	Приступы Seizures	Изменения на электроэнцефалограмме Changes in electroencephalogram
Муж., 3,5 мес Male, 3,5 months	Отведения глаз и головы влево Deviation of eyes and head to the left	Эпилептиформная активность в правой затылочной области, высокоамплитудная полиритмическая дельта-активность Epileptiform activity in the right occipital region, high-amplitude polyrhythmic delta activity
Муж., 13 лет Male, 13 years	Не отмечалось Not documented	Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства во время сна Benign epileptiform discharges of childhood during sleep
Муж., 5 лет Male, 5 years	Дебют с 3 лет Disease onset at 3 y. o.	Пик-полипик-волновая активность из левой лобной области Spike/polyspike-wave activity in the left frontal region
Муж., 13 лет Male, 13 years	Дебют в 3 года Disease onset at 3 y. o.	Региональная эпилептиформная активность в лобной доле Regional epileptiform activity in the frontal lobe
Жен., 40 лет Female, 40 years	1-й приступ в 3 года, 2-й – в 34 года. С 39 лет учащение, фармакорезистентное течение The first seizure at the age of 3, the second one at the age of 34. Since 39 y. o. – increased frequency, pharmacoresistant seizures	Низкоамплитудная эпилептиформная активность, замедление основной активности Low-amplitude epileptiform activity, slowing of background activity

приступы, у 4 (13 %) – афебрильные приступы, у 2 (6 %) – фебрильно-провоцируемые и афебрильные приступы. У 5 из 6 (83 %) пациентов с афебрильными приступами отмечались генерализованные приступы, у 1 (17 %) пациента – сложные парциальные приступы; у всех 6 пациентов на ЭЭГ выявлена неспецифическая эпилептиформная активность. Одному из 6 пациентов проведено хирургическое лечение (височная лобэктомия) в связи с тяжелым течением эпилепсии. У 4 из 13 (31 %) пациентов на ЭЭГ выявлены изменения без клинических проявлений. На МРТ обнаружены такие неспецифические изменения, как уменьшение белого вещества (лейкопатия), агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, кортикальная атрофия. Авторы подчеркивают, что МРТ не выявила аномалий мозжечка или задней черепной ямки (гипоплазия мозолистого тела или mega cisterna magna), которые часто обнаруживаются у детей с аутизмом [15].

В России СФМ посвящены 2 публикации, одна из которых – блог мамы девочки с данным синдромом, а другая – описание клинического случая взрослого пациента (30 лет). Авторы публикаций подчеркивают важность установления генетического диагноза при расстройствах аутистического спектра, поскольку это позволяет осознанно подойти к выбору лекарственного препарата, биологически активных добавок, витаминов и продуктов питания. Эти методы позволяют восстановить фолатный цикл, снизить

глутаматную токсичность, применить недостающий метаболит или повлиять на баланс серотонина и катехоламинов. Правильно поставленный генетический диагноз аутизма помогает вовремя подобрать лечение и избежать ошибок в поведении родителей и воспитании пациента [2].

Представляем 2 случая СФМ у пациентов с эпилепсией. Хотелось бы обратить внимание на то, что у одной пациентки отмечается состояние, ассоциированное с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД) на ЭЭГ, без клинических приступов, а у другой пациентки ДЭПД-ассоциированное состояние проявляется тяжелыми эпилептическими приступами статусного течения.

Клинический случай 1

Пациентка Д., 11 лет, наблюдается в клинике Института детской неврологии и эпилепсии (ИДНЭ) им. Святителя Луки по поводу делеции хромосомы 22 (q13), аутизма, отставания в психоречевом развитии, симптоматической эпилепсии, ассоциированной с ДЭПД на ЭЭГ; медикаментозная ремиссия более 2 лет. Из анамнеза: девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне стресса у матери, и срочных физиологических родов. Вакцинация по возрасту. Мало улыбалась, до 1 года была возбудимой, отмечался беспокойный сон. В весе прибавляла по нижней границе нормы. Моторные навыки формировались с легкой задержкой (пошла в 1 год 6 мес) на фоне диффузной мышечной гипотонии. До 3–4 лет

отмечалось нарушение походки. Речевое развитие происходило с задержкой, лепет был слабо выражен, к 1 году 6 мес словарный запас составлял около 12 слов, пользовалась ими неактивно. В 1 год 6 мес отмечался регресс речевого развития, в речи остались лишь единичные лепетные слова, перестала реагировать на обращение, утратила глазной контакт. Появились двигательная расторможенность и разнообразные стереотипные движения — кручения, верчения, кружения, бег по кругу, «ходьба на носочках»; эти проявления были особенно выражены до 4-летнего возраста. К 2 годам проявились поведенческие нарушения, стала возбудимой, истеричной. После 2 лет утратила навыки опрятности (начала отказываться от горшка, мочилась и опорожнялась в белье). С 2 лет диагностирована задержка речевого, а затем психоречевого развития. После 3 лет диагностирован аутизм. Получала симптоматическое лечение и развивающие занятия без эффекта: сохранялись неусидчивость, двигательные стереотипии, отвлекаемость, отсутствие целенаправленной деятельности, грубая задержка речевого развития. До 7 лет в пассивном словаре было около 30 слов, которые редко использовались для общения, не было фразовой речи. В рамках комплексного обследования в 9 лет осмотрена психиатром. Жалобы матери: потряхивает кистями, крутит головой, «пищит», отсутствует познавательный интерес, вспыльчивая, истеричная, бывает агрессивной — может укунить, оцарапать. Психическое состояние: визуальный контакт непродолжительный, на обращение реагирует чаще. Гримасничает, прыгает, крутит головой, потряхивает кистями, быстро перебирает пальцами, импульсивна, отмечаются выкрики. Настроение лабильное, эмоционально невыразительна. В речи изредка отдельные слова, в основном лепет. К совместной деятельности привлекается на короткое время, непродуктивна, пресыщаемая. Когнитивный дефицит. В ИДНЭ им. Святителя Луки родители обратились в связи с эпилептическими приступами у ребенка. Первый приступ в 7 лет (накануне отмечалось обычное поведение и хорошее самочувствие), рано утром, во сне: сглатывание слюны, рвотные позывы, дрожь в конечностях, замирание, отведение взгляда в сторону, напряжение мышц туловища и конечностей, затем клоническая фаза. В этот момент врачом скорой помощи внутримышечно введен реланиум, без эффекта. Судороги продолжались. Девочка госпитализирована, в стационаре повторное введение реланиума, без эффекта. Переведена в отделение реанимации. Судороги купировались при введении дормикума. Общая продолжительность приступа — около 3 ч. Второй приступ через 1,5 мес; аналогичный, короткий, купировался до приезда скорой помощи. Реланиум не вводили. После 2-го приступа начата антиэпилептическая терапия: леветирацетам в растворе в дозе 350 мг/сут (150 мг утром и 250 мг вечером). Была рекомендована более высокая дозировка, но при введении леветирацетама отмечено ухудшение

поведения: пациентка стала более расторможенной, агрессивной, импульсивной. Третий приступ — через 4,5 мес; аналогичный, длительность более 2 ч, купирован в отделении реанимации. После выписки из стационара впервые проведен ночной ВЭМ, который показал высокий индекс мультирегиональной эпилептиформной активности (с преобладанием в правой и левой лобной области) во время сна. Доза леветирацетама увеличена до 1000 мг/сут в 2 приема (агрессивность и импульсивность при увеличении дозы также усилились). Четвертый приступ — через 1 мес: слюнотечение, дрожь, обмякание. К леветирацетаму добавлен ламотриджин. Пятый приступ — на фоне титрации ламотриджина (12,5 мг вечером): саливация, вздрагивания. Продолжительность около 30 мин. На фоне продолжения приема ламотриджина ЭЭГ без изменений. Ламотриджин отменен. Введен окскарбазепин. Через 1 мес на фоне приема окскарбазепина в дозе 600 мг/сут приблизительно в 6 ч утра в течение 2 дней подряд отмечены легкие короткие вздрагивания (такое состояние ранее отмечалось в начале приступов). Через несколько дней подобные вздрагивания появились и после засыпания. На фоне приема окскарбазепина ребенок стал спокойнее, усидчивее, уменьшилась агрессивность. При учащении вздрагиваний во время сна врач рекомендовал отменить окскарбазепин, но родители не хотели отказываться от препарата, который улучшил поведение ребенка. Попытка поменять окскарбазепин на топирамат привела к тому, что вздрагивания стали реже, но полностью не прошли, при этом возникло резкое возбуждение: усилились агрессивность, раздражительность, появились постоянные вокализации («пищание»). Топирамат был отменен. К леветирацетаму добавлен препарат вальпроевой кислоты. В начале его введения отмечались 2 приступа: короткий фокальный (фарингооральный) приступ, купированный самостоятельно через 2 мин, и через 2 нед — вторично-генерализованный приступ длительностью 30 мин, купированный введением реланиума. Ночные вздрагивания прекратились. Агрессия и возбуждение постепенно уменьшились. На фоне комбинации леветирацетама с повышением дозы до 1000 мг/сут и вальпроевой кислоты в дозе 1000 мг/сут вторично-генерализованные приступы купировались. Сохранялись редкие (1–2 раза в год) фокальные (фарингооральные) приступы во время ночного сна, четко обусловленные нарушением схемы приема препаратов (например, невозможностью приема лекарств при возбуждении, истериках и т.д.). В неврологическом статусе (в возрасте 11 лет): черепные нервы — слабость конвергенции и аккомодации с обеих сторон, фотореакции живые, лицо симметрично, язык по средней линии, несколько усилена саливация. Двигательная сфера: мышечный тонус в норме. Сухожильные рефлексы повышены без четкой разницы сторон. Положительный симптом Бабинского с обеих сторон. Координаторные пробы не выполняет. При наблюдении отмечается моторная нелов-

Таблица 3. Динамические изменения в неврологическом статусе пациентки Н.

Table 3. Dynamic changes in the neurological status of the patient N.

2015 г. 2015	2016 г. 2016
Выраженная постоянная саливация Constant excessive salivation	Умеренная саливация, в основном в связи с частым движением «рука в рот» Moderate salivation, mostly due to frequent putting of hands into mouth
Микрогнатия Micrognathia	Укрепление мышц лица Strengthening of the face muscles
Спазм аддукторов бедер Spasm of the adductor muscles of the thighs	Нормальный мышечный тонус с тенденцией к гипотонии, сохраняющейся в виде переразгибания в крупных суставах и других признаков соединительнотканной дисплазии Normal muscle tone with a tendency to hypotonia, which appears as hyperextension of the large joints and other signs of connective tissue dysplasia
Выраженная атаксия Severe ataxia	Нерезкая атаксия, в большей степени за счет неловкости Mild ataxia, mostly due to awkwardness
Нарушение осанки, функциональное укорочение правой ноги на 0,3 см Posture disorder, functional shortening of the right leg for 0.3 cm	Выраженный гиперлордоз Severe hyperlordosis
Выраженный гипергидроз и красный дермографизм кистей и стоп с переходом в дистальный акроцианоз Hyperhidrosis, red dermographism of the hands and feet turning into distal acrocyanosis	Сухость кожи в дистальных отделах конечностей Dry skin in the distal extremities
Выраженная гиперактивность, полевое внимание, низкий контакт, не выполняет инструкции Obvious hyperactivity, field attention, low contact, does not follow the instructions	Достаточно усидчива, привлекается к контакту и сотрудничеству на непродолжительное время, выполняет некоторые инструкции, снижено чувство дистанции, присутствуют стереотипии, сформированы простая сюжетная игра, подражание, слоги, словарный запас не более 10 слов The patient is quite plodding, can be involved in a contact and cooperation for a short period of time, follows some instructions, has impaired distance perception, stereotypies; the patient is able to take part in a simple plot game, can imitate, can pronounce syllables; vocabulary is not more than 10 words

кость. Выполняет простые инструкции, избирательна. Эмоционально лабильна. Истоцаема. Активный словарный запас значительно ниже возрастной нормы (около 70 слов). После 10 лет увеличение словарного запаса происходит быстрее, стала повторять слова, стихи, песни. Цитирует их, используя шаблоны для ответа на вопросы, но отвечает не всегда на тему заданного. Неусидчива (активное внимание около 15 мин). Чувствительных нарушений нет. Навыки опрятности сформированы. Ночной ВЭМ (леветирацетам 1000 мг/сут в 2 приема, вальпроат 1000 мг/сут в 2 приема): основная ритмика сформирована по возрасту. Региональная эпилептиформная активность в бодрствовании в левой лобно-центрально-височной области, независимо — в правой задне-височно-теменно-затылочной области. В ходе сна индекс представленности эпилептиформных изменений значимо нарастает, устойчиво регистрируются региональные изменения: в левой лобно-центрально-височной области с распространением на задние отделы и дистантным распространением на гомологичные отделы противопо-

ложного полушария; независимо в правой задневисочно-теменно-затылочной области с распространением на задние отделы и дистантным распространением на гомологичные отделы противоположного полушария. Эпилептиформная активность по морфологии на отдельных эпохах записи соответствует ДЭПД. В динамике по результатам ВЭМ (2012–2016 гг.) отмечается уменьшение индекса представленности и амплитуды эпилептиформной активности. За время наблюдения у девочки купированы вторично-генерализованные судорожные приступы. Сохраняются поведенческие нарушения в виде импульсивности, непроизвольных вокализаций. Речевой запас увеличился до 100 слов. Стала значительно более контактной: стремится к общению, вовлекается в совместную деятельность. Продолжает обучение в школе компенсирующего вида по индивидуальному плану (в сопровождении тьютора). В заключение следует отметить, что течение эпилепсии не влияло на степень поведенческих нарушений при аутизме. Когнитивные способности не изменились при дебюте эпилепсии

Таблица 4. Динамические изменения на ЭЭГ пациентки Н. с интервалом в 1 год

Table 4. Dynamic changes on EEG of the patient N. within 1 year

Характеристика ЭЭГ EEG parameter	30.11.2014, ночной ВЭМ 30.11.2014, night VEM	25.11.2015, ночной ВЭМ 25.11.2015, night VEM
Основная ритмика, фоновая биоэлектрическая активность мозга (бодрствование/сон) Basic rhythm, background bioelectrical brain activity (wakefulness/sleep)	Основная активность сформирована в пределах возрастной нормы, представлена фрагментарно. Отмечаются повышенные индекс и амплитуда быстрой активности бета-диапазона. В бодрствовании регистрируются периодические медленноволновые акцентуации, преимущественно тета-диапазона, то в левой, то в правой лобно-центрально-височной области. В бодрствовании регистрируются единичные заостренные потенциалы в левой, реже в правой лобно-центральной области. Во сне регистрируется периодическое замедление тета-дельта-диапазона в левой лобно-височной области Background activity is within the norm according to the age, is presented fragmentally. Increased index and amplitude of the fast activity in the beta range is detected. Periodical slow-wave accentuations mostly in the teta-range in the left and right frontal-central-temporal regions are registered during wakefulness. Individual peaked potentials in the left (sometimes in the right) frontal-central region are detected during wakefulness. Slowing of the theta/delta range activity in the left frontal-temporal region is recorded during sleep	Основная ритмика сформирована по возрасту. Во сне отмечается повышенный индекс представленности быстроволновой активности бета-диапазона, выявляются неустойчивые медленноволновые акцентуации в правой лобно-центрально-височной области Background activity is within the norm according to the age. Increased index of fast activity was detected during sleep; unstable slow-wave accentuations in the right frontal-central-temporal region are also registered
Эпилептиформная активность (бодрствование) Epileptiform activity (wakefulness)	Нет None	В состоянии бодрствования регистрируется эпилептиформная активность в виде единичных острых волн, комплексов пик—волна, острая—медленная волна в правой центрально-височной области, периодически с распространением на правую лобную область Epileptiform activity is detected during wakefulness. It includes isolated sharp waves, spike-and-wave and sharp-and-slow wave complexes in the right central-temporal region, periodically spreading to the right frontal region

и не улучшились при купировании приступов. Небольшое улучшение психического состояния, более вероятно, связано с взрослением и непрекращающимися развивающими занятиями. К сожалению, нельзя сказать, что при значительном уменьшении индекса эпилептиформных изменений на ЭЭГ во время ночного сна у девочки улучшилось психическое развитие.

Клинический случай 2

Пациентка Н., 5 лет, наблюдается в клинике ИДНЭ им. Святителя Луки по поводу верифицированного синдрома кольцевой хромосомы 22 (q13), аутизма, задержки психоречевого развития, состояния, ассоциированного с низким индексом ДЭПД на ЭЭГ. Из анамнеза известно, что девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне многоводия в III триместре, и оперативных родов в срок путем экстренного кесарева сечения.

При рождении масса тела 2690 г, рост 51 см, по шкале Апгар 8 из 9 баллов. С рождения отмечается выраженная диффузная мышечная гипотония. Раннее развитие происходило с небольшой задержкой: начала переворачиваться в 5,5 мес, сидеть и ползать — в 8 мес 3 нед, вставать и ходить у опоры — в 9 мес, ходить — в 1 год 3 мес. Первое слово «дай» — в 3 года. В 1 год 4 мес обследована в НПЦ ДП. ЭЭГ: снижение порога судорожной готовности. Компьютерная томография головного мозга: гипоплазия червя мозжечка. Консультация ортопеда: гипермобильность суставов, плоскостопие, перекос таза вправо. Проведено генетическое обследование: кариотип — кольцевая хромосома 22 (22q13.3). ЭЭГ в 1 год 10 мес: эпилептиформной активности не выявлено. Осмотр психиатра в 1 год 10 мес: эмоциональному контакту доступна, избирательно активна, расторможена, в речи отдельные слоги.

Окончание табл. 4

End of table 4

Характеристика ЭЭГ EEG parameter	30.11.2014, ночной ВЭМ 30.11.2014, night VEM	25.11.2015, ночной ВЭМ 25.11.2015, night VEM
Эпилептиформная активность (сон) Epileptiform activity (sleep)	В ходе сна низким индексом представленности регистрируются региональные эпилептиформные изменения в виде комплексов пик — медленная волна средней амплитуды в левой переднелобной области, эпизодически в правой переднелобной области Rare regional epileptiform changes are detected during sleep. They include spike-and-slow wave complexes of moderate amplitude in the left anterior frontal region, periodically in the right anterior frontal region	Во сне регистрируется эпилептиформная активность в виде спайков, острых волн, комплексов пик—волна, острая—медленная волна, представленная: • в правой лобной области; • в правой центрально-височной области, периодически с распространением на правую лобную область; • в левой лобной области; • в левой височной области, периодически с распространением на левую центрально-лобную область; • единичными короткими бифронтальными разрядами низкой степени билатеральной синхронизации. Во сне отмечается нарастание индекса представленности эпилептиформной активности, на отдельных эпохах достигающее 20–30 %, в целом не превышающее 5–15 % Epileptiform activity is detected during sleep. It includes spikes, sharp waves, spike-and-wave and sharp-and-slow wave complexes, registered: • in the right frontal region; • in the right central-temporal region, periodically spreading to the right frontal region; • in the left frontal region; • in the left temporal region, periodically spreading to the left central-frontal region; • isolated short bifrontal discharges with low-level bilateral synchrony. • Epileptiform activity increases during sleep, reaching 20–30 % in some recording periods, but not exceeding 5–15 % in total
	Эпилептиформная активность по своей морфологии на отдельных эпохах записи соответствует доброкачественным эпилептиформным паттернам детства Morphological features of epileptiform activity match those of BEDC during some recording periods	

Примечание. ЭЭГ — электроэнцефалограмма; ВЭМ — видео-ЭЭГ мониторинг.

Note. EEG — electroencephalogram; VEM — video-EEG-monitoring.

С матерью общается жестами. Попытка симптоматического медикаментозного лечения поведенческих нарушений рисполентом и стимуляция ноотропными препаратами (пантогам) привела к нарастанию гипердинамического синдрома, агрессии и импульсивности. После отмены терапии состояние улучшилось. С 3 лет систематически получает АВА-терапию, адаптивную физкультуру и занятия с логопедом. На фоне занятий отмечается улучшение развития и поведения (табл. 3). Динамические изменения на ЭЭГ пациентки отражены в табл. 4 и на рис. 1–4.

При сравнении в динамике отмечается появление редкой эпилептиформной активности в бодрствовании, а также нарастание представленности и изменение ее локализации во сне.

Оба клинических случая демонстрируют сходство клинических проявлений. При СФМ эпилепсия имеет возрастзависимое течение: появление ДЭПД на ЭЭГ с дальнейшим нарастанием индекса эпилептиформной активности во время сна, дебют фарингооральных приступов в школьном возрасте. Приступы имеют склонность к вторичной генерализации и статусному течению. При терапии следует избегать назначения ламотриджина и карбамазепина. Препараты выбора — вальпроевая кислота, левитирацетам.

Лекарственная терапия задержки развития и аутизма у детей с СФМ неоднозначна. Так, в обоих наших наблюдениях попытка применения нейролептиков для коррекции поведенческих нарушений

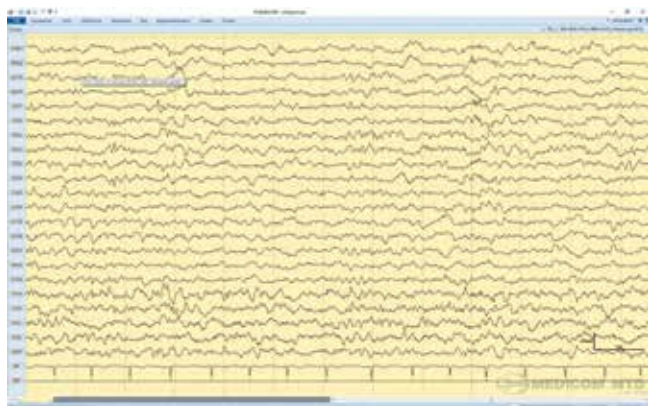


Рис. 1. Электроэнцефалограмма пациентки Н., переход ко сну (30.11.2014). Региональная эпилептиформная активность: пик — медленная волна в правой лобной области с распространением на правую передневисочную область, независимо в правой центрально-височной области, независимо в левой лобной области (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства)

Fig. 1. Electroencephalogram of the patient N., transition to sleep (30.11.2014). Regional epileptiform activity: spike-and-slow wave in the right frontal region spreading to the right anterior temporal region, independently in the right central-temporal region, independently in the left frontal region (benign epileptiform discharges of childhood)

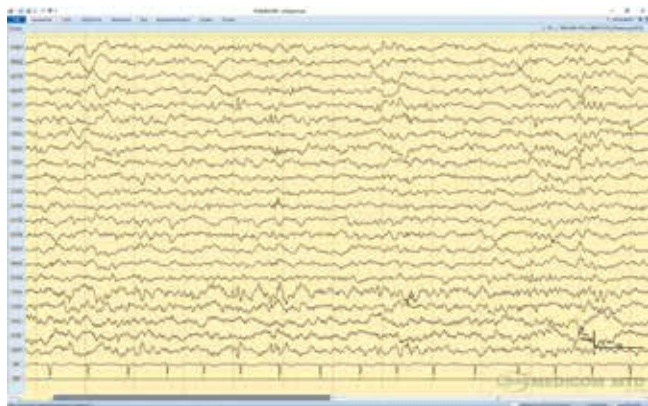


Рис. 2. Электроэнцефалограмма пациентки Н., переход ко сну (25.11.2015). Региональная эпилептиформная активность: пик — медленная волна в левой заднелобно-височной области, независимо в правой лобной области с распространением на правую передневисочную область (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства)

Fig. 2. Electroencephalogram of the patient N., transition to sleep (25.11.2015). Regional epileptiform activity: spike-and-slow wave in the left posterior frontal-temporal region, independently in the right frontal region spreading to the right anterior temporal region (benign epileptiform discharges of childhood)

привела к парадоксальному эффекту — нарастанию моторной расторможенности и возбудимости, а применение так называемых мягких ноотропов, разрешенных в детском возрасте (гопантеновая кислота), усилило возбудимость в поведении и ухудшило картину ЭЭГ. Значительно более эффективными оказались развивающие занятия с применением методики АВА, нейрокоррекция, логопедический массаж для уменьшения гиперсаливации, адаптивная

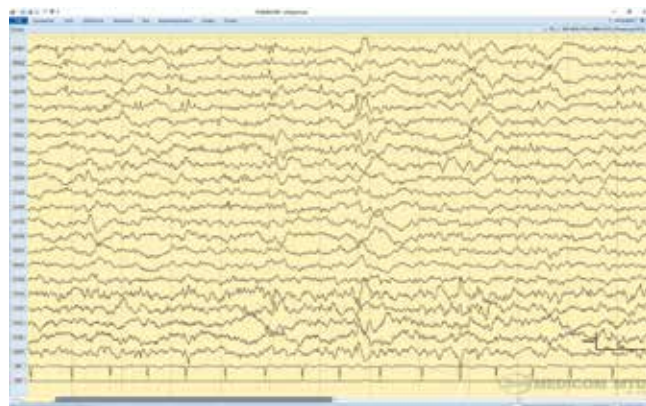


Рис. 3. Электроэнцефалограмма пациентки Н., сон (30.11.2014). Региональная эпилептиформная активность: пик — медленная волна, острая—медленная волна в правой лобной области с распространением на правую передневисочную область, независимо в правой центрально-височной области, независимо в левой лобной области с распространением на левую центральную и височную области и дистантным распространением на гомологичные отделы противоположного полушария (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства)

Fig. 3. Electroencephalogram of the patient N., sleep (30.11.2014). Regional epileptiform activity: spike-and-slow wave, sharp-and-slow wave in the right frontal region spreading to the right anterior temporal region, independently in the right central-temporal region, independently in the left frontal region spreading to left central and temporal regions and with distant spread to the homologous regions of the opposite hemisphere (benign epileptiform discharges of childhood)

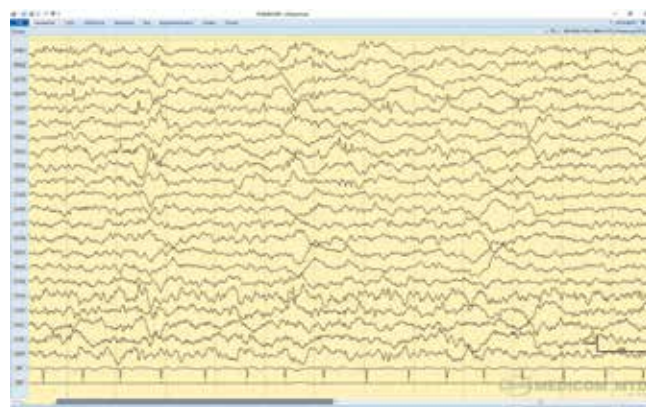


Рис. 4. Электроэнцефалограмма пациентки Н., сон (25.11.2015). Региональная эпилептиформная активность: пик — медленная волна, острая—медленная волна в правой лобной области с распространением на правую передневисочную область, независимо в правой центрально-височной области, независимо в левой лобной области с распространением на левую центральную и височную области и дистантным распространением на гомологичные отделы противоположного полушария (доброкачественные эпилептиформные паттерны детства)

Fig. 4. Electroencephalogram of the patient N., sleep (25.11.2015). Regional epileptiform activity: spike-and-slow, sharp-and-slow wave in the right frontal region spreading to the right anterior temporal region, independently in the right central-temporal region, independently in the left frontal region spreading to left central and temporal regions and with distant spread to the homologous regions of the opposite hemisphere (benign epileptiform discharges of childhood)

физкультура для коррекции плоскостопия, нарушения осанки, улучшения походки и мелкой моторики.

Заключение

Эпилептиформная активность у пациентов с СФМ в большинстве случаев имеет характер ДЭПД. Данная активность встречается у здоровых детей школьного возраста при большом количестве заболеваний ЦНС, а также при различных генетических синдромах, как в сочетании с эпилептическими приступами, так и без них. К синдромам с эпилептиформной активностью по типу ДЭПД на ЭЭГ, но без эпилептических приступов относятся синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина–Белл) и синдром Клайнфельтера (47, XYY). Данный синдром является еще одним подтверждением концепции Н. Doose о врожденном нарушении процессов

созревания мозга, когда с наступлением пубертата эпилепсия постепенно угасает [1].

Важно дальнейшее изучение течения эпилепсии и изменений на ЭЭГ у пациентов с СФМ. Независимо от наличия у пациентов эпилептических приступов рекомендуем проводить ВЭМ с включением ночного сна детям (и по показаниям взрослым) с СФМ как минимум 1 раз в год, чтобы выявить характер возрастных изменений ЭЭГ при данном синдроме. В связи с высокой вероятностью развития опухолей задней черепной ямки также необходима МРТ. Помимо этого показаны наблюдение и лечение у невролога, эпилептолога, психиатра, а в детском возрасте — коррекционно-развивающие занятия с психологом, дефектологом и логопедом.

Авторы выражают благодарность родителям пациентов с синдромом Фелан–МакДермид за информационную помощь.

Российские семьи с детьми с данным синдромом могут присоединиться к пациентскому объединению «Синдром Фелан–МакДермид» (<https://www.facebook.com/groups/755372414572077/>), являющемуся подразделением международного сообщества семей с детьми, имеющими синдром Фелан–МакДермид.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 390–426. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtService Ltd, 2011. Pp. 390–426. (In Russ.)].
2. Соловьева Н.В., Кицул Н.С. Роль генетических исследований при лечении аутизма. Синдром Фелан–МакДермид: история Саши. Аутизм и нарушения развития 2016;14(2):13–9. [Solov'eva N.V., Kitsul N.S. The role of genetic research in autism treatment. Phelan–McDermid syndrome: Sasha's story. Autism i narusheniya razvitiya = Journal of Autism and Developmental Disorders 2016;14(2):13–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17759/autdd.2016140202.
3. Delcán J., Orera M., Linares R. et al. A case of ring chromosome 22 with deletion of the 22q13.3 region associated with agenesis of the corpus callosum, fornix and septum pellucidum. Prenat Diagn 2004;24(8):635–7.
4. Denayer E., Brems H., de Cock P. et al. Pathogenesis of vestibular schwannoma in ring chromosome 22. BMC Medical Genetics 2009;10:97.
5. Eun Hae Cho, Jae Bok Park, Jin Kyung Kim. Atypical teratoid rhabdoid brain tumor in an infant with ring chromosome 22. Korean J Pediatr 2014;57(7):333–6.
6. Figura M.G., Coppola A., Bottitta M. et al. Seizures and EEG pattern in the 22q13.3 deletion syndrome: clinical report of six Italian cases. Seizure 2014;23(9):774–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.06.008.
7. Ishikawa N., Kobayashi Y., Fujii Y. et al. Late-onset epileptic spasms in a patient with 22q13.3 deletion syndrome. Brain Dev 2016;38(1):109–12. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.06.002.
8. Ishmael H.A., Cataldi D., Begleiter M.L. et al. Five new subjects with ring chromosome 22. Clin Genet 2003;63(5):410–4.
9. Jeffries A.R., Curran S., Elmslie F. et al. Molecular and phenotypic characterization of ring chromosome 22. Am J Med Genet A 2005;137:139–47.
10. Kehrer-Sawatzki H., Udart M., Krone W. et al. Mutational analysis and expression studies of the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene in a patient with a ring chromosome 22 and NF2. Hum Genet 1997;100(1):67–74.
11. MacLean J.E., Teshima I.E., Szatmari P., Nowaczyk M.J. Ring chromosome 22 and autism: report and review. Am J Med Genet 2000;90:382–5.
12. Nair-Miranda K., Murch A., Petterson B. et al. An investigation into sub-telomeric deletions of chromosome 22 and pervasive developmental disorders. Am J Med Genet B: Neuropsychiatric Genet 2004;125B:99–104.
13. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) — an online catalog of human genes and genetic disorders. URL: <http://omim.org/entry/606232> (last access date: 25.01.2017).
14. Rubio A. 4 year old girl with ring chromosome 22 and brain tumor. Brain Pathol 1997;7(3):1027–8.
15. Soorya L., Kolevzon A., Zweifach J. et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. Mol Autism 2013;4(1):18. DOI: 10.1186/2040-2392-4-18.
16. Teive H.A., Munhoz R.P., Arruda W.O. et al. Spinocerebellar ataxia type 10 — a review. Parkinsonism Relat Disord 2011;17(9):655–61. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.04.001.
17. Zirn B., Arning L., Bartels I. et al. Ring chromosome 22 and neurofibromatosis type II: proof of two-hit model for the loss of the NF2 gene in the development of meningioma. Clin Genet 2012;81(1):82–7. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01598.x.

Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES): обзор литературы и собственные наблюдения

С.Л. Куликова¹, С.А. Лихачев¹, С.А. Белая¹, Т.В. Свинковская¹, А.Р. Кашина²

¹Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии;

Республика Беларусь, 220114 Минск, ул. Ф. Скорины, 24;

²УЗ «4-я городская детская клиническая поликлиника»; Республика Беларусь, 220055 Минск, ул. Налибокская, 15

Контакты: Светлана Леонидовна Куликова sviatlana.kulikova@gmail.com

Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой (febrile infection-related epilepsy syndrome — FIRES), — злокачественная форма эпилептической энцефалопатии неустановленной этиологии, возникающая на фоне полного здоровья у детей школьного возраста, характеризующаяся острым началом, лихорадкой, с последующим развитием эпилептического статуса, когнитивных нарушений и фармакорезистентной эпилепсии. В статье приведен обзор литературы по этиологии, диагностике, клиническим проявлениям и лечению данного заболевания. Описан собственный опыт наблюдения за 4 пациентами с дебютом болезни в возрасте от 4 до 14 лет с продолжительностью эпилептического статуса от 3 до 27 сут. Все пациенты нуждались в интенсивной терапии с использованием барбитурового наркоза и респираторной поддержки. В острый период болезни анализ спинномозговой жидкости и магнитно-резонансная томография (МРТ) не выявили существенных отклонений ни в одном случае. В 1 наблюдении был обнаружен вирус простого герпеса 6-го типа в лейкоцитах периферической крови посредством полимеразной цепной реакции. Все пациенты получали антиэпилептические, противовирусные, антибактериальные препараты, стероиды и внутривенные иммуноглобулины. После купирования эпилептического статуса во всех случаях отмечено развитие фармакорезистентной эпилепсии. Когнитивные нарушения выявлены у всех пациентов: в 2 случаях — от легких до умеренных, в 2 других — тяжелые. Легкие двигательные нарушения развились в 2 случаях, в 1 случае — тяжелый спастический тетрапарез. Интериктальная электроэнцефалограмма в хроническую фазу у 3 из 4 пациентов выявляла диффузное замедление коркового ритма: в 2 случаях — эпилептиформную активность в виде комплексов спайк—волна, острая—медленная волна в лобно-височных отведениях, в 1 случае — продолженное неритмичное замедление в лобно-височной области справа. Исследование с помощью МРТ выполнено у 3 из 4 пациентов в хроническую фазу болезни. Только в 1 случае наблюдался атрофический процесс в лобно-височных отведениях.

FIRES приводит к развитию фармакорезистентной эпилепсии и когнитивным нарушениям во всех случаях.

Ключевые слова: эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой (FIRES), клинические особенности, лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-4-45-53

FEBRILE INFECTION-RELATED EPILEPSY SYNDROME (FIRES) IN SCHOOLCHILDREN: LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS

S.L. Kulikova¹, S.A. Likhachev¹, S.A. Belaya¹, T.V. Svinkovskaya¹, A.R. Kashyna²

¹Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery; 24 F. Skoriny st., Minsk 220114, Republic of Belarus;

²4th City Children's Clinical Polyclinic; 15 Nalibokskaya St., Minsk 220055, Republic of Belarus

FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) — an epileptic syndrome that presents with multifocal refractory status epilepticus in previously normal children following a nonspecific febrile illness and evolves into a chronic, refractory, focal epilepsy with associated cognitive and behavioral difficulties. The article provides an overview of the literature on the etiology, diagnosis, clinical manifestations and treatment of this disease. We describe our own experience of observing the 4 patients with FIRES with the onset at the age from 4 to 14 years, with status epilepticus of duration from 3 to 27 days. All patients required intensive care treatment using burst-suppression coma and ventilatory support. Analysis of the cerebrospinal fluid, magnetic resonance imaging were no significant during the acute period in all patients. In one case, herpes simplex virus 6 type was detected by polymerase chain reaction in the serum and leucocytes. All patients were treated with antiepileptical, antiviral and antimicrobial drugs, steroids and IVIG. After status epilepticus drug-resistant epilepsy developed in all children. Two patients had mild cognitive impairment, the other 2 — severe. Light motor disturbances occurred in 2 children, 1 child had severe spastic tetraparesis. Interictal electroencephalography in chronic phase in 3 of 4 patients identified diffuse slowing of cortical rhythm, in 2 cases — epileptiform activity in the form of a spike-and-wave, sharp—slow wave in the fronto-temporal areas, in 1 case — the continuation irregular slow in the fronto-temporal region. Follow-up magnetic resonance imaging was performed in 3 cases: 2 were normal and 1 had mild diffuse cortical atrophy. FIRES resulted in the development of drug-resistant epilepsy and cognitive impairment in all cases.

Key words: epileptic encephalopathy, FIRES, clinical features, treatment

Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой (febrile infection-related epilepsy syndrome — FIRES), — злокачественная форма эпилептической энцефалопатии неустановленной этиологии, возникающая на фоне полного здоровья у детей школьного возраста, характеризующаяся острым началом, лихорадкой, с последующим развитием эпилептического статуса, когнитивных нарушений и фармако-резистентной эпилепсии. Впервые заболевание с подобной клинической картиной было описано в 1961 г. как острая энцефалопатия неясного происхождения [10], позже, в 1986 г. — как болезнь, протекающая с острым началом, развитием энцефалита у ранее здоровых и интеллектуально сохранных детей [10]. Имеются единичные публикации с описанием дебюта заболевания у взрослых [2].

В литературе заболевание имеет различные названия, каждое из которых указывает на возможный этиопатогенез и особенности клинической картины, среди них:

- «острый энцефалит с устойчиво повторяющимися парциальными приступами» (acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures — AERRPS) [24];
- «эпилептический статус с упорной лихорадкой ввиду предполагаемого энцефалита» (severe refractory status epilepticus due to presumed encephalitis) [18];
- «идиопатическая злокачественная эпилептическая энцефалопатия» (idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy) [17];
- «первичный рефрактерный эпилептический статус» (new-onset refractory status epilepticus — NORSE) [2];
- «разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста» (devastating epileptic encephalopathy in school-aged children — DESC) [17];
- «синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией» (febrile infection-related epilepsy syndrome — FIRES) [11];
- «эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста» (fever-induced refractory epileptic encephalopathy of school-age children) [21].

На территории Европы чаще используется термин FIRES, а врачи Японии предпочитают AERRPS [6].

Этиопатогенез FIRES до сих пор остается невыясненным. Выдвигались различные гипотезы возникновения данного заболевания: иммунологическая, генетическая, инфекционная. Первоначально в связи с небольшим промежутком времени между лихорадкой и эпилептическим статусом доминировала инфекционная теория. Ряд авторов предполагали, что в основе заболевания лежит развитие инфекционного

энцефалита, вызванного неизвестным возбудителем [6, 7, 18]. Однако, несмотря на имеющийся плеоцитоз в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) некоторых пациентов [10, 24], поиск возбудителей FIRES существующими методами не дал результатов [6, 7, 18]. В качестве возбудителей предполагались вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, энтеровирус, вирусы герпеса 6–8-го типов, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр, вирусы Коксаки, ЕСНО, гриппа А и В, парагриппа 1–3-го типов, гепатита А и В, парвовирус В19, возбудитель эпидемического паротита, аденовирус, арбовирусы, вирус кори, ретровирус, вирус клещевого энцефалита. Серологическое исследование проводилось для *Toxoplasma*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Bartonella* и *Rickettsia*. При этом все анализы были отрицательными [11].

В связи с отсутствием явного инфекционного агента сформировалась иммуноопосредованная (воспалительная) теория. У части пациентов в ЦСЖ определяли повышение неоптерина, которое наблюдается при цитотоксическом иммунном ответе (острые вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания и др.) [21]. Также в некоторых случаях отмечалось повышение таких антител, как анти-GluR2 (антитело к субъединице NMDA-рецептора) и анти-GAD [8, 24]. Однако при биопсии мозга и патологоанатомических исследованиях пациентов с FIRES не отмечалось признаков воспаления [11, 17]. Применение иммуномодуляторов, кортикостероидов, иммуноглобулина и плазмафереза при лечении FIRES в острую или хроническую стадию редко приводило к улучшению состояния пациентов [8, 10, 24]. Такой же эффект отмечался и в подгруппе детей, у которых были обнаружены антитела анти-GluR2 [24]. Таким образом, иммуноопосредованная (воспалительная) теория также является сомнительной, а непостоянные «маркеры» воспаления, обнаруживаемые в острой фазе FIRES, могут свидетельствовать о нейрональном повреждении.

Учитывая некоторое улучшение состояния при применении кетогенной диеты в острой фазе заболевания, выдвигались предположения, что FIRES может быть связан с дефицитом переносчика глюкозы (GluT-1) [11].

В последнее время наиболее широко обсуждается генетическая теория. Предполагают, что острая фаза FIRES представляет собой острейшее начало эпилепсии, обусловленной генетической предрасположенностью и наличием триггера в виде лихорадки или неустановленного инфекционного агента. Однако мутации в генах, связанных с эпилепсией, чувствительной к лихорадке, таких как *SCN1A* (синдром Драве) и *PCDH19*, или в генах, связанных с инфекцией, запускающих энцефалопатию и эпилептический статус, таких как *POLG1* (синдром Альперса), как правило, отсутствуют [12].

Таким образом, в соответствии с рекомендациями Международной лиги по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy — ILAE) [4] FIRES следует считать редким неокортикальным эпилептическим синдромом неизвестной этиологии с перисильвиарными и перироландическими приступами.

Большинство имеющихся публикаций, посвященных FIRES, описывают единичные клинические наблюдения. В 2010 г. Н. Sakuma и соавт. провели мультицентровое исследование в Японии, обобщив клинико-лабораторные данные о 29 пациентах с FIRES [18]. Годом позже U. Kramer и соавт. ретроспективно обобщили все описанные в литературе случаи за период с ноября 2001 г. по июль 2010 г., включив в исследование 77 пациентов [6].

Согласно данным литературы, FIRES проявляется преимущественно у детей раннего школьного возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 4–9 лет. Однако имеются случаи с дебютом как в более раннем возрасте — 1 год [24], так и в более позднем — 17 лет [6].

Главной особенностью клинической картины FIRES является то, что у ранее здоровых детей с неотягощенным семейным анамнезом на фоне легкой инфекции верхних дыхательных путей (реже — гастроэнтерита) остро развивается неспецифическая лихорадка с последующим присоединением тяжелых судорог, переходящих в эпилептический статус. Время от начала лихорадки варьирует от 1 до 21 сут и в среднем составляет 4 сут [5, 6, 18].

Приступы, как правило, сложные парциальные или вторично-генерализованные тонико-клонические (ВГТКП). Кроме того, могут отмечаться неврологические, психические и двигательные нарушения. Среди пациентов, описанных Н. Sakuma, сложные парциальные приступы наблюдались в 25 из 29 случаев, ВГТКП — в 24 из 29. У 4 пациентов наблюдались миоклонические приступы, у 1 пациента — простые парциальные. Среди парциальных приступов 69 % проявлялись девиацией глазных яблок, 62 % — гемифациальными подергиваниями с последующим развитием ипсилатеральных клонических судорог. Также у 41 % пациентов выявлены двигательные нарушения, у 31 % — психические расстройства [18]. Согласно данным U. Kramer, парциальные приступы наблюдались у 58 из 77 пациентов. У 9 пациентов отмечались периоральные или лицевые миоклонии, что может указывать на вовлечение в патологический процесс оперкулярной зоны [6].

Приступы быстро нарастают по частоте и переходят в эпилептический статус, который длится от 4 до 90 сут (в среднем 30 сут) [11, 17, 24]. Для купирования эпилептического статуса требуется применение медикаментозного сна в связи с неэффективностью антиэпилептических препаратов (АЭП). После

завершения острейшего периода наступает стадия восстановления психомоторного развития. Однако следует отметить, что до исходного уровня когнитивные навыки не восстанавливаются [6, 24]. Несмотря на то, что не замечено корреляции между длительностью медикаментозного сна и исходом заболевания, существует связь между степенью умственной отсталости и продолжительностью острейшего периода [7]. После выхода из статуса у всех пациентов развивается фармакорезистентная эпилепсия. В некоторых наблюдениях описан так называемый светлый промежуток между эпилептическим статусом и началом эпилепсии продолжительностью от нескольких недель до 3 мес.

Особенностью диагностики FIRES является отсутствие специфических изменений в лабораторных показателях. Н. Sakuma и соавт., анализируя результаты обследования 29 пациентов с данным синдромом, отмечают, что изменений в общем и биохимическом анализах крови выявлено не было. Уровни глюкозы, аммиака, лактата, как правило, не отличались от нормы. Однако наблюдалось повышение ферритина в крови у 4 из 4 обследованных (221–2370 мг/дл), а также положительные антитела анти-GluR2 у 6 из 9 обследованных. В ЦСЖ у 19 из 29 пациентов наблюдался плеоцитоз более 5 клеток в 1 мм³ (6–25/мм³), у 5 из 29 — повышение уровня белка более 45 мг/дл (46–85 мг/дл), у 4 из 4 обследованных — повышение неоптерина (245–1154 нмоль/мл), у 2 из 6 пациентов — повышение уровня нейронспецифической энолазы (33–34 мг/дл) и у 5 из 9 — положительные антитела анти-GluR2. Проведенное вирусологическое исследование на ЦМВ, ВПГ 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр, а также мазки из носоглотки были отрицательными [18].

Аналогичные данные приводит и U. Kramer, анализируя течение заболевания у 77 пациентов с FIRES. При биохимическом анализе крови на аммиак, pH, молочную кислоту, аминокислоты, карнитин, ацилкарнитин, а также на длинноцепочечные жирные кислоты, витамин B₁₂, биотин, тяжелые металлы, медь, церулоплазмин, гомоцистеин, мочевую кислоту и трансферрин отклонений не выявлено. При проведении исследования мочи на наличие оротовой кислоты, органических кислот, соотношение пуриновых и пиримидиновых оснований, а также биогенных аминов в ликворе исследователи получали отрицательные результаты. Всем 77 пациентам проводилась люмбальная пункция, при этом у 44 (57 %) из них наблюдался плеоцитоз. Уровень лейкоцитов составлял 2–100/мм³, но в 65 % этих случаев число лейкоцитов было менее 10/мм³. Также был проведен ряд вирусологических исследований, все из них были отрицательными [6].

Кроме того, выполнялись исследования на наличие системных заболеваний: изучение уровня иммуноглобулинов, антинуклеарных антител, комплекса, анти-Sm-антител, антинейтрофильных

цитоплазматических и антикардиолипидных антител, бета-2-гликопротеина, волчаночного антикоагулянта, антирибосомальных антител, ревматоидного фактора, антител к миелину основного белка, анти-тиреоидных антител, антител к ганглиозидам и к эндомиозину. Результаты всех исследований также были отрицательными [6].

Для исключения аутоиммунных неврологических заболеваний у 6 из 77 пациентов были выполнены исследования, направленные на определение антител к потенциалзависимым калиевым каналам (VKKL-Ab), у 5 пациентов — анти-GAD-антител, у 4 — на определение анти-GluR3-антител, у 12 пациентов исследовали олигоклональные антитела в ЦСЖ. В результате обследования олигоклональные антитела в ЦСЖ были обнаружены у 4 из 12 пациентов, анти-GAD-антитела — у 2 из 5, анти-GluR3-антитела — у 1 из 4 обследованных [6].

Результаты электроэнцефалографии (ЭЭГ) также неспецифичны. В период эпилептического статуса ЭЭГ характеризуется появлением диффузной высокоамплитудной дельта-активности. Периодически возникает преобладание медленной активности справа или слева (со сменой сторон) или в лобных отведениях. Продолженная запись видео-ЭЭГ во время эпилептического статуса, по данным Y. Mikaeloff, проводилась 11 пациентам. У 7 из них отмечался эпилептический статус височной локализации, у 4 — электроклинические черты перисильвиевого синдрома с последующим развитием вторично-генерализованных судорожных приступов [1, 11].

В хроническую фазу FIRES, согласно U. Kramer и соавт., фокальная эпилептиформная активность наблюдалась у 59 из 77 пациентов. ЭЭГ характеризовалась замедлением основной активности фоновой записи различной степени выраженности. Типично продолженное региональное замедление, обычно в 1 из височных или лобно-височных отведений, а также битемпорально [1, 6, 7].

Нейровизуализация проводилась по крайней мере 1 раз у всех пациентов. По данным H. Sakuma, у 2 из 14 обследованных, у которых была проведена МРТ в течение первых 14 сут после начала заболевания, отмечался отек головного мозга, у остальных изменений не зафиксировано. В последующем у 6 пациентов во FLAIR-режиме отмечалась гиперинтенсивность гиппокампа и миндалевидного тела без формирования эпилептического очага в данной зоне. У 4 пациентов в T2-режиме определялась гиперинтенсивность сигнала в перивентрикулярных отделах, у 2 — в области ограды [18].

Согласно U. Kramer, МРТ в острой фазе FIRES была проведена у 63 пациентов из 77, при этом у 35 из них патологии не выявлено. Нарушения, выявленные у остальных 28 обследованных, включали

билатеральную гиперинтенсивность в гиппокампе (7 пациентов), в периинсулярной области (3 пациента), одновременную гиперинтенсивность сигнала в гиппокампе и периинсулярной области (2 пациента), лептоменингеальные или эндимальные изменения (4 пациента), диффузную атрофию (2 пациента). МРТ в хроническую фазу FIRES была выполнена 58 пациентам, при этом диффузная атрофия наблюдалась в 28 случаях, локальный гиперинтенсивный сигнал — в 17 (в 11 из них имелось повышение сигнала билатерально в области гиппокампа) [6].

Таким образом, на основании проведенного мультицентрового исследования H. Sakuma и соавт. разработали диагностические критерии, характерные для FIRES, которые подразделяются на основные и дополнительные [18].

Основные критерии:

- острое начало судорог или нарушение сознания у ранее здоровых детей;
- частые и рефрактерные парциальные приступы, переходящие в эпилептический статус: как правило, наблюдаются приступы с версией глазных яблок и подергиванием мимической мускулатуры с интервалами между приступами 30 мин и менее, требующие применения медикаментозного сна (2 нед и более) с внутривенным введением барбитуратов или бензодиазепинов для подавления эпилептической активности на ЭЭГ;
- развитие фармакорезистентной эпилепсии без латентного периода после эпилептического статуса.

Дополнительные критерии:

- дебюту заболевания предшествует лихорадка продолжительностью от 2 до 10 сут;
- стойкая лихорадка сопровождает острую фазу болезни;
- ЦСЖ: умеренный плеоцитоз и/или небольшое увеличение белка (маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 или неоптерин);
- ЭЭГ: замедление активности фоновой записи во время острого периода и мультифокальные спайки во время хронического периода (иктальная ЭЭГ выявляет вариабельные фокусы эпилептиформной активности и вторичную генерализацию);
- МРТ: отсутствуют специфические изменения, за исключением случаев гиперинтенсивного сигнала от мезиальных отделов височной доли в T2/FLAIR-режимах;
- неврологические осложнения в виде когнитивных нарушений, психических расстройств, снижения памяти, возможны двигательные нарушения.

Исход FIRES неблагоприятный. Уровень смертности достигает 30 % [6, 7, 11], у выживших пациентов

развивается фармакорезистентная эпилепсия [6, 24]. В 66–100 % случаев отмечается умственная отсталость. Описаны единичные случаи перенесенного заболевания без каких-либо неврологических нарушений [6, 7].

Дифференциальный диагноз FIRES необходимо проводить с такими заболеваниями, как вирусный энцефалит и вирус-ассоциированные энцефалопатии (энцефалит, вызванный ВПГ, острая некротическая энцефалопатия, японский энцефалит, острая инфантильная энцефалопатия с преимущественным поражением лобных долей, острый лимбический энцефалит (паранеопластический, непаранеопластический: ассоциированный с анти-VGKC-антителами, с анти-NMDA-антителами), метаболические энцефалопатии (органическая ацидурия, нарушения цикла мочевины, нарушение оксигенации жирных кислот, митохондриальные заболевания), другие эпилепсии (энцефалит Расмуссена, мигрирующие парциальные приступы младенчества)) [24].

Методы лечения FIRES включают применение АЭП, внутривенного иммуноглобулина, стероидов, медикаментозного сна, кетогенной диеты, а также в редких случаях других неспецифических препаратов. Однако стоит отметить, что ни один из перечисленных методов лечения не приносит должного терапевтического ответа в виде полного прекращения приступов.

Использование медикаментозного сна с применением тиопентала натрия является стандартом помощи при тяжелом рефрактерном эпилептическом статусе, хотя эффективность этого метода сомнительна, и у большинства пациентов судорожная активность возобновляется после прекращения введения препарата [15, 16]. Ряд авторов указывают, что длительное применение тиопентала натрия связано и с более тяжелым когнитивным регрессом в последующем ($p = 0,005$). Однако эту связь нужно рассматривать скептически, так как длительность его применения зависит от продолжительности эпилептического статуса, т. е. тяжелые когнитивные нарушения могут быть обусловлены более тяжелым течением заболевания [8].

T. Uchida и соавт. описали опыт применения очень высоких доз фенobarбитала (40–75 мг/кг/сут) в сочетании с пульсовым введением малых доз барбитуратов короткого действия (2 мг/кг тиопентала натрия 4 раза в сутки) при одновременном непрерывном титровании мидазолама (0,3 мг/кг/ч) у пациента в возрасте 9 лет. Побочные эффекты высоких доз фенobarбитала были незначительными по сравнению с теми, которые связаны с непрерывным внутривенным введением тиопентала натрия [9].

Об эффективности применения в острый период очень высоких доз фенobarбитала (80 мг/кг/сут) после отсутствия эффекта от введения тиопентала натрия в дозе 9 мг/кг/ч сообщают также S. Watanabe и соавт. [23].

Некоторыми авторами отмечена положительная динамика после применения лидокаина, топирамата и фенobarбитала. У 3 из 9 пациентов в острой стадии приступы прекратились после инфузии лидокаина (6–8 мг/кг/ч), у 3 других — после введения высоких доз фенobarбитала (до уровня 60–80 мкг/мл) в сочетании с топираматом (15–20 мг/кг/сут) [9].

Получены данные об эффективности леветирacetам: его применение в острую фазу FIRES в сочетании с фенobarбиталом и бромидом калия привело к снижению внутривенной дозы барбитуратов. В хронической фазе FIRES прием леветирacetам в дозе 750–1500 мг/сут способствовал уменьшению частоты приступов более чем на 75 % в течение 5–18 мес наблюдения [20].

Применение иммуноглобулинов и стероидов не оказывает ожидаемого эффекта, отмечаются лишь единичные случаи положительного терапевтического ответа. Среди пациентов, описанных H. Sakuma и соавт., эффект при введении метилпреднизолона наблюдался в 2 из 12 случаев. Иммуноглобулин использовали в 13 случаев, в каждом из которых терапия была неэффективна. В 1 случае проводили плазмаферез, который также не повлиял на течение заболевания [18].

Положительный эффект кетогенной диеты в хронической фазе FIRES Y. Mikaeloff и соавт. описывают для 1 пациента из 4, продолжительность эпилептического статуса у которого составила более 55 сут, а количество приступов за сутки было более 100. После применения кетогенной диеты судороги прекратились в течение 2 сут [11]. Основываясь на данном наблюдении, R. Nabbout и соавт. использовали классическую кетогенную диету в лечении 9 пациентов с FIRES. Положительный эффект отмечался у 7 из них на 2–4-е сутки лечения [12]. R. H. Caraballo и соавт. описали положительный эффект применения кетогенной диеты в острой фазе FIRES у 2 пациентов: у одного из них частота приступов снизилась на 50–75 %, у второго — менее чем на 50 % [5]. Также в литературе встречается описание применения кетогенной диеты наряду с АЭП у 2 пациентов с FIRES как в остром периоде, так и в хроническую фазу сроком от нескольких месяцев до 1 года. Авторы отмечают, что на фоне проводимой терапии парциальные приступы были редкими, а когнитивные нарушения — легкой степени выраженности [14].

Под нашим наблюдением находились 4 пациента с FIRES: 2 — мужского пола и 2 — женского пола (см. таблицу). Срок наблюдения составил от 1 до 5 лет. Средний возраст дебюта болезни составил 8,75 года (4–14 лет). Все пациенты до начала FIRES были неврологически здоровы, с неотягощенным наследственным анамнезом по эпилепсии. В дебюте заболевания на фоне пиретической лихорадки (выше 39 °C)

Характеристика пациентов с эпилептической энцефалопатией, индуцированной лихорадкой

Characteristics of the patients with fever-induced refractory epileptic encephalopathy

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4
Возраст дебюта заболевания Age of disease onset	6 лет 6 y. o.	11 лет 11 y. o.	14 лет 14 y. o.	4 года 4 y. o.
Пол Gender	Женский Female	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male
Психомоторное развитие до начала заболевания Psychomotor development before onset of the disease	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal	Норма Normal
Длительность лихорадки до начала ЭС Duration of fever prior to SE start	6 сут 6 days	6 сут 6 days	10 сут 10 days	5 сут 5 days
Другие признаки инфекции до начала ЭС Other signs of infection prior to SE start	Вялость, сонливость, головная боль, тошнота Tiredness, drowsiness, headache, nausea	Вялость, головная боль, однократная тошнота Tiredness, headache, one episode of nausea	Слабость, герпетические высыпания на губах Weakness, herpetic eruption on lips	Вялость, сонливость Tiredness, drowsiness
Продолжительность ЭС и барбитурового наркоза Duration of SE and barbituric narcosis	3 сут 3 days	27 сут 27 days	14 сут 14 days	5 сут 5 days
Общелабораторные анализы General laboratory tests results	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Норма Within the norm
Спинномозговая жидкость Cerebrospinal fluid investigation results	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Норма Within the norm
Вирусологическое исследование Virological investigation results	Норма Within the norm	Норма Within the norm	Вирус простого герпеса 6-го типа Herpes simplex virus type 6	Норма Within the norm
МРТ в острый период MRI findings in the acute phase	Норма Within the norm	Единичные гиперинтенсивные очаги в T2-режиме перивентрикулярно Solitary periventricular T2 hyperintense lesions	Норма Within the norm	Единичные гиперинтенсивные очаги в T2-режиме перивентрикулярно Solitary periventricular T2 hyperintense lesions
Когнитивные нарушения в хронической фазе Cognitive disorders in chronic phase	Легкие Minor	Выраженные (моторная и сенсорная афазия) Major (motor and sensory aphasia)	Легкие Minor	Выраженные (аутистическое поведение) Major (autistic-like behavior)
Двигательные нарушения в хронической фазе Motor disorders in chronic phase	Легкая инкоординация Minor coordination dysfunction	Спастический тетрапарез, гиперкинезы, бульбарные нарушения Spastic tetraparesis, hyperkinesis, bulbar disorders	Норма Within the norm	Легкие нарушения координации Minor coordination dysfunction

Окончание таблицы

End of table

Показатель Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4
Эпилептические приступы в хронической фазе Epileptic seizures in chronic phase	СФП с версией головы и глаз, СФП с психомоторным возбуждением, ВГТКП CFS (head and eye version), CFS with psychomotor agitation, SGTCS	СФП с версивным компонентом, ВГТКП CFS with versive component, SGTCS	Простые фокальные приступы с клоническим подергиванием правых конечностей, ВГТКП Simple focal seizures with clonic jerking of the right limbs, SGTCS	СФП с версией головы и глаз, тонические, ВГТКП, оперкулярные CFS with eye and head version, tonic seizures, SGTCS, opercular seizures
Частота приступов в хронической фазе Frequency of seizures in chronic phase	4–10 раз в месяц 4–10 times per month	Достигнута медикаментозная ремиссия Pharmacological remission has been achieved	Циклолептическое течение Cycloleptic course of the disease	4–5 раз в месяц 4–5 times per month
Интериктальная электроэнцефалограмма в хронической фазе Interictal electroencephalogram findings in chronic phase	Диффузное замедление, комплексы спайк–волна в лобно-височных отведениях бифронтально Diffuse slowing, spike-and-wave complexes in frontotemporal leads (bifrontal)	Диффузное замедление, острая–медленная волна в левой височной области Diffuse slowing, sharp-and-slow-wave in the left temporal region	Продолженное неритмичное замедление в лобно-височной области справа Continued nonrhythmic slowing in the right frontotemporal region	Диффузное замедление Diffuse slowing
MPT в хронической фазе MRI findings in chronic phase	Норма Within the norm	Не выполнено Not performed	Норма Within the norm	Перивентрикулярный глиоз, умеренные атрофические изменения в лобно-височных отделах Periventricular gliosis, moderate atrophic changes in frontotemporal regions
Фармакотерапия Pharmacotherapy	Вальпроат, топирамат, карбамазепин, бензонал, леветирацетам Valproate, topiramate, carbamazepine, benzonol, levetiracetam	Вальпроат, карбамазепин, бензонал, топирамат, ламотриджин Valproate, carbamazepine, benzonol, topiramate, lamotrigine	Вальпроат, топирамат, леветирацетам Valproate, topiramate, levetiracetam	Карбамазепин, фенитоин, топирамат, ламотриджин, клоназепам, леветирацетам, вальпроат Carbamazepine, phenytoin, topiramate, lamotrigine, clonazepam, levetiracetam, valproate
Наибольшая эффективность Drugs showing the highest efficiency	Бензонал + леветирацетам Benzonal + levetiracetam	Бензонал + ламотриджин + топирамат Benzonal + lamotrigine + topiramate	Вальпроат + топирамат + леветирацетам Valproate + topiramate + levetiracetam	Вальпроат + леветирацетам Valproate + levetiracetam

Примечание. ЭС — эпилептический статус; СФП — сложные фокальные приступы; ВГТКП — вторично-генерализованные тонико-клонические приступы; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Note. SE — status epilepticus; CFS — complex focal seizures; SGTCS — secondary generalized tonic clonic seizures; MRI — magnetic resonance imaging.

во всех случаях наблюдались вялость, сонливость, головная боль, в 1 случае — герпетические высыпания на губе. Длительность лихорадки до начала приступов составила 6,75 (5–10) сут. Продолжительность эпилептического статуса, потребовавшего применения

барбитурового наркоза, составила 12,25 (3–27) сут. При манифестации заболевания во всех случаях отмечалась версия головы и глаз в сторону, в 1 случае — гемиклонии и гемифациальные моторные приступы. Общелабораторные анализы, ЦСЖ, соматический

статус у всех пациентов были без отклонений. МРТ показала у 2 из 4 пациентов мелкие гиперинтенсивные в Т2-режиме очаги в перивентрикулярных отделах. ЭЭГ в остром периоде не была выполнена ни в одном случае. При вирусологическом исследовании у 1 пациента в лейкоцитах периферической крови посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) был обнаружен ВПГ 6-го типа, однако IgM отсутствовали (иммуноферментный анализ). Кроме того, не было отмечено нарастания титра при контрольном ПЦР-исследовании. Во всех случаях в остром периоде больные получали противовирусную (ацикловир (3 пациента) и ганцикловир (1 пациент)), антибактериальную терапию, иммуноглобулин (2 г/кг в течение 3–5 сут) и глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 20–30 мг/кг в течение 5 сут).

После купирования статуса у всех пациентов развивалась эпилепсия со следующим типом приступов: фокальные с версией головы и глаз (в 4 случаях), простые фокальные в виде клоний в правых конечностях (в 1 случае), приступы в виде психомоторного возбуждения (в 1 случае), вторично-генерализованные судорожные приступы (у всех пациентов). Когнитивные нарушения отмечены у всех больных: в 2 случаях от легких до умеренных, в 2 других — тяжелые. Легкие двигательные нарушения в виде нарушения координации развились у 2 пациентов, в 1 случае — тяжелый спастический тетрапарез.

Интериктальная ЭЭГ в хроническую фазу FIRES у 3 из 4 пациентов выявляла диффузное замедление коркового ритма: в 2 случаях — эпилептиформную активность спайк–волна, острая–медленная волна в лобно-височных отведениях, в 1 случае — продолженное неритмичное замедление в лобно-височной области справа.

МРТ выполнена у 3 из 4 пациентов в хроническую фазу FIRES. Только в 1 случае наблюдался атрофический процесс в лобно-височных отведениях.

У всех пациентов отмечено фармакорезистентное течение эпилепсии. Число применяемых АЭП варьировало от 3 до 7. В 1 случае удалось достичь медикаментозной компенсации на фоне одновременного приема 3 АЭП. Интересен тот факт, что терапевтический эффект был достигнут у пациента с наиболее тяжелой острой фазой FIRES и выраженными неврологическими нарушениями в последующем. Наибольшая эффективность в отношении купирования приступов отмечена у леветирацетама (у 3 из 4 пациентов), бензонала (у 2 из 4), топирамата (у 2 из 4) и препаратов вальпроевой кислоты (у 2 из 4). Наименьшей эффективностью обладал карбамазепин.

Несмотря на то, что первое упоминание о FIRES датируется 1961 г. [10], наиболее подробное описание клинических, нейрофизиологических, радиологических особенностей заболевания было представлено в течение последних 5–7 лет [6, 18]. Интерес к FIRES возрастает у врачей всего мира в связи с неблагоприятным течением, прогнозом и отсутствием положительного эффекта от лечения данного заболевания. Особенно драматичным является то, что FIRES развивается у прежде здоровых детей, в короткие сроки приводя к серьезной инвалидизации. До настоящего времени остаются неясными этиология и патогенез FIRES. Отсутствие явного инфекционного агента, негативный ответ на иммуномодулирующую терапию, развитие заболевания только у пациентов детского возраста, схожий сценарий развития симптомов для каждого случая в виде дебюта болезни со статуса версивных приступов наводят на мысль о возможной генетической природе заболевания. Также требуются дальнейшие наблюдения, касающиеся эффективности различных групп АЭП, способов купирования эпилептического статуса, оценка эффективности кетогенной диеты и стимуляции блуждающего нерва.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. 680 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtService Ltd, 2011. 680 p. (In Russ.)].
2. Awaya Y., Fukuyama Y. Epilepsy sequelae of acute encephalitis or encephalopathy (3rd report). Jpn J Psychiatr Neurol 1986;40:385–7.
3. Baxter P., Clarke A., Cross H. et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. Seizure 2003;12(6):379–87.

- DOI: 10.1016/S1059-1311(02)00340-0. PMID: 12915084.
4. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organisation of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. Epilepsia 2010;51(4).
5. Caraballo R.H., Reyes G., Avaria M.F. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. Seizure 2013;22(7):553–9. DOI: 10.1016/j.seizure.2013.04.005. PMID: 23643626.
6. Kramer U., Chi C.S., Lin K.L. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a mul-

- ticenter study on 77 children. Epilepsia 2011;52(11):1956–65. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x. PMID: 21883180.
7. Kramer U., Shorer Z., Ben-Zeev B. et al. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. J Child Neurol 2005; 20(3):184–7. DOI: 10.1177/08830738050200030301. PMID: 15832606.
8. Lin J.J., Lin K.L., Wang H.S. et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children. Eur J Paediatr Neurol 2008;12(1): 32–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.05.007. PMID: 17584506.

9. Lin J.J., Lin K.L., Wang H.S. et al. Effect of topiramate, in combination with lidocaine, and phenobarbital, in acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures. *Brain Dev* 2009;31(8):605–11. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.010. PMID: 18993000.
10. Lyon G., Dodge P.R., Adams R.D. The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. *Brain* 1961;84(4):680–708. DOI: 10.1093/brain/84.4.680. PMID: 14467623.
11. Mikaeloff Y., Jambaquie I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69(1):67–79. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.01.002. PMID: 16469483.
12. Nabbout R., Mazzuca M., Hubert P. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51(10):2033–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x. PMID: 20813015.
13. Nabbout R., Vezzani A., Dulac O., Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lanc Neurol* 2011;10(1):99–108. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70214-3. PMID: 21163447.
14. Rani K. Singh et al. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2014;134(5):1431–5. DOI: 10.1542/peds.2013-3106. PMID: 25332495.
15. Rantala H., Saukkonen A.L., Remes M., Uhari M. Efficacy of five days barbiturate anesthesia in the treatment of intractable epilepsies in children. *Epilepsia* 1999;40(12):1775–9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb01597.x. PMID: 10612343.
16. Rossetti A.O., Logroscino G., Bromfield E.B. Refractory status epilepticus: effects of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005;62(11):1698–702. DOI: 10.1001/archneur.62.11.1698. PMID: 16286542.
17. Sahin M., Menache C.C., Holmes G.L., Riviello J.J. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001;42(11):1461–7. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.21301.x. PMID: 11879350.
18. Sakuma H., Awaya Y., Shiomi M. et al. Acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS): a peculiar form of childhood encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2010;121(4):251–6. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01198.x. PMID: 20028339.
19. Specchio N., Fusco L., Claps D., Vigeveno F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Dev* 2010;32(1):51–6. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.09.017. PMID: 19850427.
20. Ueda R., Saito Y., Ohno K. et al. Effect of levetiracetam in acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures during acute and chronic phase. *Brain Dev* 2015;37(5):471–7. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.08.003. PMID: 25174548.
21. Van Baalen A., Häusler M., Boor R. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a non-encephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010;51(7):1323–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02535.x. PMID: 20345937.
22. Walker M.C., White H.S., Sander J.W. Disease modification in partial epilepsy. *Brain* 2002;125(9):1937–50. DOI: 10.1093/brain/awf203. PMID: 12183340.
23. Watanabe S., Okumura Y., Aiba H. A case of acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures successfully controlled by very-high-dose phenobarbital therapy found in a boy. *No To Hattatsu* 2014;46(6):443–6. PMID: 25558588.
24. Wilder-Smith E.P., Lim E.C., Teoh H.L. et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34(7):417–20. PMID: 16123813.

Эффективность руфинамида в лечении фармакорезистентной фокальной эпилепсии в педиатрической практике

И.О. Щедеркина^{1, 2}, К.А. Орлова^{1, 2}, И.Е. Колтунов^{1, 3}, М.Ю. Дорофеева⁴

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

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

⁴ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Инна Олеговна Щедеркина schederkina@bk.ru

Наибольшие трудности в терапии фармакорезистентной эпилепсии представляют эпилептические синдромы, при которых отмечается сочетание нескольких типов приступов. Одним из таких синдромов является синдром Леннокса — Гасто, проявляющийся полиморфными приступами (тонические аксиальные, миотонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные). Это гетерогенное заболевание, представляющее собой определенный комплекс клинических и электроэнцефалографических симптомов различной этиологии. Настоящая статья содержит обзор литературы, посвященной новому антиэпилептическому препарату с принципиально новым механизмом действия — руфинамиду. Данный препарат зарегистрирован в России в 2015 г. Авторами представлен собственный опыт применения руфинамида при лечении фармакорезистентной фокальной эпилепсии в комплексной терапии полиморфных приступов. У 1-го пациента была достигнута клиническая ремиссия в течение 16 мес, у 2-го — снижение частоты приступов более чем на 50 % с купированием приступов падений.

Ключевые слова: фармакорезистентная эпилепсия, полиморфные приступы, синдром Леннокса—Гасто, руфинамид, Инovelon

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-4-54-60

EFFICACY OF RUFINAMIDE IN THE TREATMENT OF DRUG-RESISTANT FOCAL EPILEPSIES IN PAEDIATRIC PRACTICE

I.O. Shchederkina^{1, 2}, K.A. Orlova^{1, 2}, I.E. Koltunov^{1, 3}, M.Yu. Dorofeeva⁴

¹Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;
1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

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

⁴Acad. Yu.E. Vel'tishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia

Among drug-resistant epilepsies, epileptic syndromes, characterized by combination of several types of seizures, are considered to be the most difficult in terms of treatment. Lennox—Gastaut syndrome is one of them. It manifests with polymorphic seizures (tonic axial, myatonic, atypical absence seizures, status epilepticus of minor motor seizures, myoclonic, generalized convulsive, and focal seizures). This is a heterogeneous disease, represented by a complex of clinical and electroencephalographic manifestations with various etiology. Current review is devoted to a novel antiepileptic drug rufinamide, which has a new mechanism of action. The drug has been registered in Russia in 2015. The authors also describe their own experience of rufinamide usage in the treatment of drug-resistant focal epilepsy as a part of multicomponent therapy for polymorphic seizures. One patient achieved clinical remission for 16 months; the second one had more than 50 % decrease in seizures frequency with a remission of drop-attacks.

Key words: drug-resistant epilepsy, polymorphic seizures, Lennox—Gastaut syndrome, rufinamide, Inovelon

Эпилепсия и судорожные синдромы являются одним из наиболее частых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Распространенность эпилепсии в общей популяции составляет 5–10

случаев на 1000 населения, тогда как распространенность судорог — 17–20 случаев на 1000 [16]. Лечение эпилепсии представляет собой серьезную медико-социальную проблему с учетом хронического,

а иногда и катастрофического течения данного заболевания.

Именно в детском возрасте при выборе препарата особенно важно учитывать следующие факторы: форму эпилепсии и характер приступов, возраст и пол пациента, приверженность лечению (лекарственная форма, схема дозирования, простота использования и т. п.), социальное функционирование, влияние на качество жизни, затраты на терапию и доступность препарата [2, 4].

В последние годы педиатрическая неврология ознаменовалась успехами в лечении эпилепсии, но, несмотря на это, эпилептические приступы сохраняются примерно у 30 % пациентов с эпилепсией [14], т. е. у 30 % пациентов можно говорить о фармакорезистентной эпилепсии, причем в большинстве случаев речь идет о фокальной эпилепсии.

При выборе тактики лечения фармакорезистентных пациентов рассматриваются несколько подходов с целью преодоления резистентности заболевания к медикаментозной терапии: нейрохирургическое вмешательство, имплантация стимулятора блуждающего нерва, кетогенная диета, применение гормональной терапии и иммуноглобулинов. Но всегда остается надежда, что появление нового антиэпилептического препарата (АЭП) с новым, ранее не использовавшимся механизмом действия может привести к снижению частоты или полному исчезновению эпилептических приступов [15].

Наибольшие трудности в терапии представляют эпилептические синдромы, при которых отмечается сочетание нескольких типов приступов. Одним из таких синдромов является синдром Леннокса—Гасто (СЛГ), проявляющийся полиморфными приступами (тонические аксиальные, миатонические, атипичные абсансы, эпилептический статус «малых моторных приступов», миоклонические, генерализованные судорожные, фокальные), когнитивными нарушениями, медленной эпилептиформной активностью (менее 2,5–3 Гц) острая—медленная волна в интериктальном периоде на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и пробегами быстрой активности (10–20 Гц), нередко ассоциированными с тоническими приступами, резистентными к медикаментозной терапии [8]. Это гетерогенное заболевание, представляющее собой определенный комплекс клинических и ЭЭГ-симптомов различной этиологии. Причиной развития СЛГ могут быть кортикальные дисплазии, перинатальное поражение ЦНС, опухоли головного мозга, воспалительные заболевания головного мозга, нарушения мозгового кровообращения, наследственные нарушения метаболизма, хромосомные аномалии и другие факторы [11]. При классическом криптогенном СЛГ этиология остается неизвестной.

Возможности терапии для пациентов с СЛГ ограничены в связи с резистентностью заболевания к медикаментозной терапии. СЛГ остается одним из наиболее

труднокурабельных эпилептических синдромов, несмотря на существование нескольких АЭП, эффективность которых в терапии СЛГ была доказана в ходе рандомизированных контролируемых исследований, — ламотриджина, топирамата и препаратов вальпроевой кислоты, и которые наиболее часто применяются в качестве препаратов инициальной монотерапии [7].

Появление новых АЭП с принципиально иными механизмами действия может помочь в лечении СЛГ и других тяжелых форм эпилепсии [5].

Руфинамид — АЭП, являющийся производным карбоксамида и не похожий по химическому строению на другие АЭП. Основной механизм действия руфинамида — ограничение разрядов нейронов, связанное с блокирующим влиянием на натриевые каналы (регулирование активности натриевых каналов за счет увеличения длительности их неактивного состояния), и стабилизация мембран нейронов [17].

В организме руфинамид метаболизируется, но не дает активных метаболитов. Большая часть (91 %) метаболитов руфинамида выводится с мочой. Биотрансформация препарата происходит без участия изоферментов цитохрома P450. Период полувыведения составляет 6–12 ч; время достижения максимальной концентрации в плазме — 46 ч. Незначительно (26,2–34,8 %) связывается с белками. Руфинамид не влияет на концентрацию других АЭП, однако фенитоин, фенобарбитал, вальпроат и примидон могут изменять клиренс руфинамида, причем вальпроат увеличивает, а остальные препараты уменьшают период его полувыведения.

В 2008 г. препарат был зарегистрирован в США, а с 2015 г. доступен и в России в дополнительной терапии приступов, ассоциированных с СЛГ, у пациентов старше 4 лет. Особенно он эффективен при лечении приступов падений («дроп-атак», тонических/атонических приступов), также доказана его эффективность в терапии генерализованных приступов (тонических, атонических и тонико-клонических) [6].

Трудности постановки диагноза СЛГ, высокая частота приступов и их полиморфизм порождают ряд сложностей, связанных с качественным проведением клинических исследований у пациентов с СЛГ, в связи с чем программа клинических исследований руфинамида у пациентов с СЛГ включала в себя базовое регистрационное исследование 022 — рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование препарата у пациентов с СЛГ [10], результаты которого были дополнены данными последующего открытого продленного исследования 022Е [13].

В базовом регистрационном исследовании руфинамида приняли участие 138 пациентов с СЛГ в возрасте от 4 до 30 лет с полиморфными приступами (включая тонические/атонические приступы и приступы по типу атипичных абсансов). Пациенты

были случайным образом распределены по группам для получения руфинамида (74 пациента) или плацебо (64 пациента) в дополнительной терапии. Средний процент редукции общей частоты приступов был статистически значимо выше в группе руфинамида, чем в группе плацебо, — 32,7 и 11,7 % соответственно ($p = 0,0015$). Получены достоверные различия по частоте приступов падений (тонических/атонических) ($p < 0,0001$) в группе руфинамида (средняя редукция частоты — 42,5 %) по сравнению с группой плацебо (увеличение частоты на 1,4 %). В группе руфинамида отмечены значительное уменьшение тяжести приступов ($p = 0,0041$) и более высокая доля пациентов, ответивших на терапию (пациентов, у которых зарегистрировано снижение частоты приступов на 50 % и более) как в отношении частоты всех приступов ($p = 0,0045$), так и «дроп-атак» ($p = 0,002$) [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями, отмечавшимися более чем у 10 % пациентов группы руфинамида, являлись сонливость (24,3 % в группе руфинамида в сравнении с 12,5 % пациентов группы плацебо) и тошнота (21,6 и 6,3 % соответственно) [10].

В данном исследовании наряду с благоприятным профилем безопасности руфинамид продемонстрировал свою эффективность в дополнительной терапии приступов, ассоциированных с СЛГ.

По окончании рандомизированного исследования 124 пациента продолжили участие в открытой продленной фазе исследования [13]. В течение 12 мес терапии снижение частоты всех типов приступов на 50 % и более отмечено у 41 % пациентов, снижение частоты тонических/атонических приступов на 50 % и более — у 47,9 % пациентов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями в ходе открытой продленной фазы исследования были тошнота (30,6 % пациентов) и чувство жара (25,8 % пациентов). Новых неожиданных нежелательных явлений в ходе открытой фазы исследования не выявлено.

В приведенных выше исследованиях было продемонстрировано благоприятное соотношение пользы и риска в дополнительной терапии пациентов с СЛГ, в том числе и при длительном применении, кроме того, было отмечено, что препарат может быть эффективен в дополнительной терапии эпилепсии с фармакорезистентными фокальными приступами [12].

G. Coppola и соавт. (2014) обобщили опыт и оценили эффективность и безопасность применения руфинамида у 600 детей. Средняя частота высокого терапевтического эффекта руфинамида при СЛГ с фармакорезистентными приступами у детей составила 38 %, при этом ремиссия была достигнута у 2,4 % пациентов. Руфинамид также продемонстрировал эффективность при других эпилептических энцефалопатиях. Подтверждено, что препарат может быть эффективен в дополнительной терапии эпилепсии

с фармакорезистентными фокальными приступами. Полученные данные позволяют предполагать достаточно благоприятное соотношение пользы и риска и низкий риск аггравации приступов. Наиболее распространенными побочными эффектами были головокружение, сонливость, тошнота, диплопия и атаксия, обычно они были легко выражены и проходили самостоятельно, чаще наблюдались в процессе титрации, чем при длительной терапии. Поэтому можно предположить, что медленная титрация снижает риск и выраженность побочных эффектов руфинамида [9]. Также сообщалось о возможности значительного снижения массы тела. По мнению G. Coppola и соавт., руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных побочных эффектов по сравнению с другими АЭП [9].

Н.К. Мазина и соавт. (2016) провели метаанализ результатов клинических исследований руфинамида у пациентов с СЛГ, сходными энцефалопатическими формами эпилепсии и парциальными формами эпилепсии, устойчивыми к терапии стандартными АЭП. Было установлено, что по числу пациентов с редукцией приступов на 50 % и более группа, принимавшая руфинамид, статистически достоверно превосходила контрольную. Руфинамид был эффективен не только у пациентов с СЛГ в возрасте старше 4 лет, но и у пациентов с фокальными формами эпилепсии, а также при недифференцированных формах генерализованных эпилепсий, синдроме Драве и сложных формах эпилепсии с неподтвержденной первично-фокальной природой приступов. Таким образом, руфинамид был эффективен при лечении достаточно большого количества форм эпилепсии, включая и устойчивую к лечению фокальную эпилепсию [3].

Режим дозирования руфинамида зависит от массы тела пациента, его возраста, а также сопутствующего приема препаратов вальпроевой кислоты.

У детей старше 4 лет с массой тела менее 30 кг, не принимающих вальпроевую кислоту, начальная доза руфинамида составляет 200 мг/сут, титрация дозы — увеличение на 200 мг/сут 1 раз в 2 дня до максимальной рекомендованной дозы 1000 мг/сут. У пациентов с массой тела менее 30 кг, одновременно принимающих вальпроевую кислоту, максимальная терапевтическая доза руфинамида составляет 600 мг/сут (вальпроат уменьшает клиренс руфинамида).

У детей с массой тела более 30 кг и у взрослых пациентов начальная доза руфинамида составляет 400 мг/сут, титрация — по 400 мг 1 раз в 2 дня, максимальная рекомендованная доза варьирует от 1800 до 2400 мг/сут.

При расчете на 1 кг массы тела стартовая доза руфинамида составляет 10 мг/кг/сут с повышением на 10 мг/кг/сут каждые 2 дня до терапевтической дозы 45 мг/кг/сут в 2 приема [9]. Препарат принимается

внутри 2 раза в сутки в равных дозах. Если пациенту трудно глотать таблетки, их можно измельчить и принять, добавив измельченную таблетку в половину стакана воды [1].

В России опыт применения руфинамида в педиатрической практике только начинает накапливаться. В представленных ниже клинических наблюдениях мы хотели бы поделиться собственным опытом применения руфинамида для лечения фармакорезистентных фокальных эпилепсий.

Представляем истории болезни 2 пациентов, которые наблюдаются неврологом-эпилептологом консультативного центра ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Клиническое наблюдение 1

Пациент К.М., 6 лет 6 мес. Наблюдается в консультативном центре ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с мая 2011 г. (с возраста 11 мес). Родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии, угрозы прерывания на 14-й и 20-й неделях. Роды на 36-й неделе. Масса тела при рождении — 2400 г, рост — 47 см. Оценка по шкале Апгар — 5/6 баллов. Состояние после родов тяжелое из-за дыхательной недостаточности, синдрома угнетения ЦНС. Находился в отделении патологии новорожденных с диагнозом «церебральная ишемия II степени». Наблюдался неврологом по месту жительства по поводу диагноза «последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, синдром двигательных нарушений, задержка психомоторного развития». Получал стимулирующую, сосудистую терапию. Согласно данным амбулаторной карты, на повторных нейросонограммах определялись последствия ишемического поражения ЦНС, более выраженные справа ($D > S$). В возрасте 10 мес появились эпилептические приступы: тонические аксиальные с версией головы влево, короткие (до 10 с), иногда с последующим сном, высокой частоты, до 20 раз в сутки. В стационаре был назначен препарат вальпроевой кислоты в каплях из расчета 30 мг/кг/сут. На этом фоне приступы сохранялись, учащаясь при прорезывании зубов и перемене погоды. По результатам фармакомониторинга вальпроевой кислоты (концентрация до приема — 56 мкг/мл, после приема — 61 мкг/мл) был переведен на препарат вальпроевой кислоты пролонгированного действия с увеличением дозы. При попытке увеличения дозы вальпроевой кислоты отмечалась выраженная (до 110 000/мкл) тромбоцитопения. Доза препарата была снижена до 400 мг/сут. В неврологическом статусе в возрасте 1 года наблюдались задержка психомоторного развития и левосторонняя гемиплегия. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (в возрасте 1 года 7 мес) выявила обширную порэнцефалическую кисту правой лобно-теменной области. При ЭЭГ-мониторинге дневного сна в этом же возрасте была зарегистрирована продолженная эпилептиформная активность в правой лобно-центрально-височной

области в виде высокоамплитудных комплексов пик — медленная волна с периодическим распространением на все правое полушарие и на левую лобную область. Обследован нейрохирургом с заключением: «В нейрохирургическом лечении не нуждается». Несмотря на сохранявшиеся эпилептические приступы, отмечалась медленная положительная динамика в моторном развитии: с 1 года ползает, с 1 года 2 мес начал вставать у опоры. В возрасте 1 года 7 мес при сохраняющихся асимметричных аксиальных приступах с учетом результатов лабораторных исследований (тенденция к тромбоцитопении, повышение аспаратамиотрансферазы и аланинаминотрансферазы) к препарату вальпроевой кислоты пролонгированного действия был добавлен топирамат в капсулах (с титрацией дозы до 5 мг/кг/сут). В течение 6—7 мес лечения данной комбинацией препаратов отмечалось снижение частоты приступов до 7—9 в сутки. Однако на фоне приема топирамата у ребенка значительно ухудшился аппетит, что привело к уменьшению массы тела, родители отмечали остановку в психомоторном развитии. В 2 года 4 мес при попытке замены топирамата на ламотриджин возникла аллергическая сыпь, в связи с чем препарат был отменен. На фоне сохранения фокальных клонических и версивных левосторонних приступов появились вторично-генерализованные тонические приступы. При проведении ЭЭГ-мониторинга дневного сна в возрасте 2 лет 6 мес было отмечено нарастание индекса эпилептиформной активности (продолженная эпилептиформная активность медленного сна) в правой лобно-центрально-теменной области с диффузным распространением, эпилептиформные комплексы по морфологии соответствовали доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (рис. 1).

В 2 года 7 мес с учетом данных ЭЭГ к препарату вальпроевой кислоты был добавлен этосуксимид в растворе. Данная комбинация привела к снижению частоты вторично-генерализованных тонических приступов при сохранении фокальных. С 3 лет ребенок ходит самостоятельно (походка гемиплегическая), гиперактивный, внимание не удерживает, речь лепетная, пытается есть самостоятельно. Ребенок находился на данной терапии до 3 лет 1 мес. При ухудшении его состояния в виде учащения фокальных тонических приступов до 20 раз в сутки в терапию был введен карбамазепин, что привело к появлению приступов во сне и увеличению их продолжительности до 40 с. Однако, по мнению родителей, при терапии данной комбинацией (препарат вальпроевой кислоты, карбамазепин и этосуксимид) ребенок стал активнее, начала развиваться речь. С учетом положительной тенденции в психоречевом развитии комбинация антиконвульсантов была сохранена: препарат вальпроевой кислоты пролонгированного действия в дозе 400 мг/сут, этосуксимид в растворе — 400 мг/сут и карбамазепин контролируемого высвобождения — 300 мг/сут. При повторной



Рис. 1. Пациент К.М., 2 года 6 мес. Электроэнцефалограмма, сон. Продолженная региональная эпилептиформная активность в правой лобно-височной области (комплексы острая—медленная волна соответствуют доброкачественным эпилептиформным паттернам детства)
Fig. 1. Patient K.M., 2.5 y. o. Electroencephalogram during sleep. Continued regional epileptiform activity in the right frontotemporal region (sharp and slow-wave complexes correspond to benign epileptiform discharges of childhood)

консультации в возрасте 3 лет 5 мес родители обратили внимание на изменение характера эпилептических приступов: при сохраняющихся фокальных приступах в виде девиации головы влево с последующим тоническим напряжением и клоническими подергиваниями головы, редко в сочетании с тоническим напряжением левой руки, появились приступы резких внезапных падений. Доза карбамазепина контролируемого высвобождения была постепенно уменьшена до полной отмены, что привело к снижению продолжительности приступов. С 3 лет 6 мес к терапии препаратом вальпроевой кислоты пролонгированного действия (600 мг/сут) и этосуксимидом (500 мг/сут) был добавлен клобазам (с постепенным увеличением дозы). На фоне введения клобазама было отмечено снижение частоты приступов на 50 %, изменение их циркадности (возникали преимущественно перед пробуждением), но, по мнению родителей ребенка, характер приступов изменился: теперь имело место более глубокое нарушение сознания (дольше выходил из приступа) с последующей атаксией и сном. После достижения целевой дозы клобазама 15 мг/сут (1 мг/кг/сут) наблюдалась стабилизация приступов — 5–6 фокальных приступов (оценка уровня нарушения сознания была затруднительна) в день, редкие атонические падения. Пациент продолжал занятия с логопедом, проводилась реабилитация двигательных нарушений (массаж, лечебная физкультура, иппотерапия). Была зарегистрирована положительная динамика в речевом развитии, появились слова, улучшилось звукоподражание. В 5 лет родителями было вновь отмечено нарастание приступов в виде атонических падений до 5–7 раз в сутки при сохранении прежней частоты фокальных приступов.

С учетом характера эпилептических приступов, неврологического статуса, фармакологического анамнеза и наличия фармакорезистентности было принято решение о введении руфинамида с постепенной отменой клобазама. Уже в начале применения руфинамида (доза 200 мг/сут) было зафиксировано снижение числа приступов, впервые появились «светлые» промежутки (отсутствие приступов до 3–5 дней). Родители отметили улучшение аппетита. Доза руфинамида была увеличена до 350 мг/сут (27 мг/кг/сут) в 2 приема: 200 мг утром и 150 мг вечером. При приеме данной комбинации препаратов (руфинамид 350 мг/сут, препарат вальпроевой кислоты пролонгированного действия 700 мг/сут и этосуксимид 500 мг/сут) приступов нет в течение 16 мес. На ЭЭГ, выполненной по месту жительства в августе 2016 г., типичной эпилептиформной активности не зарегистрировано. Ребенок стал посещать группу развития, где хорошо адаптировался, появились навыки самообслуживания, увеличилась амплитуда движений в левой руке. Данные осмотра и неврологического статуса (в возрасте 6,5 года): ребенок стенического телосложения, низкая концентрация внимания, легко отвлекаем. Расходящееся косоглазие. Мышечный тонус повышен по спастическому типу, больше слева, выше в руке. Сухожильная гиперрефлексия слева с расширением рефлексогенных зон. Патологические стопные и кистевые рефлексы слева. Поза Вернике—Манна. Походка гемиплегическая.

При последней консультации в возрасте 6,5 года зарегистрирована ремиссия приступов в течение 16 мес. ЭЭГ дневного сна: региональная эпилептиформная активность в правой заднелобно-височной и затылочн-теменной областях в виде отдельных комплексов острая—медленная волна с распространением на все правое полушарие (рис. 2).

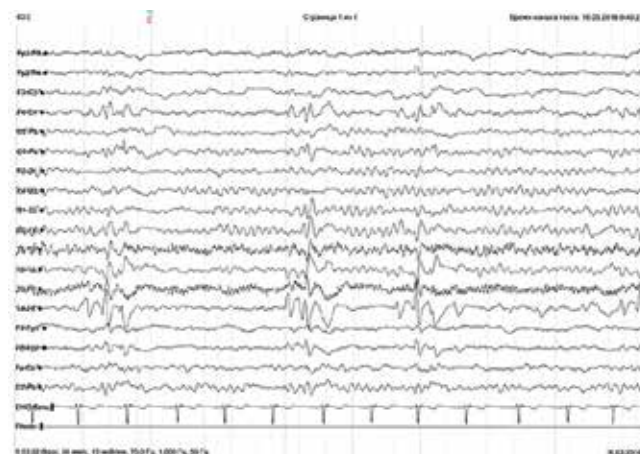


Рис. 2. Пациент К.М., 6,5 года. Электроэнцефалограмма, сон. Регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой лобно-височной области
Fig. 2. Patient K.M., 6.5 y. o. Electroencephalogram during sleep. Regional epileptiform activity is detected in the right frontotemporal region

Диагноз: детский церебральный паралич (ДЦП), левосторонняя гемиплегия, задержка психоречевого развития. Симптоматическая эпилепсия, клиническая ремиссия.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Я.В., 7 лет 5 мес. Впервые обратилась в консультативный центр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в июле 2015 г. (в возрасте 5 лет 11 мес) по поводу эпилептических приступов. Является инвалидом детства с диагнозом «ДЦП, левосторонний гемипарез, задержка психомоторного развития». Родилась от 2-й беременности (1-я завершилась медикаментозным абортom), протекавшей с отеками в III триместре. Роды на 39-й неделе, срочные. Масса тела при рождении — 3200 г, рост — 50 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. С рождения наблюдалась неврологом по месту жительства по поводу последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС, синдрома двигательных нарушений. Получала курсы массажа, неотропной, сосудистой терапии. Первый приступ возник в возрасте 1 года 7 мес на фоне гипертермии, протекал в виде отключения сознания и тонического напряжения левых конечностей, был затяжным (со слов родителей, более 15 мин). С 2 лет появились приступы в виде асимметричного тонического напряжения верхних конечностей (более выраженные в левых конечностях) с открыванием рта, чаще при пробуждении, частотой 2–3 раза в сутки. По месту жительства получала терапию вальпроевой кислотой, карбамазепином, ламотриджином (по записям в амбулаторной карте, клинического эффекта от проводимой терапии не отмечалось). По заключению ЭЭГ, проведенной в бодрствовании, была зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в правой центрально-височной области. Неврологический статус: девочка доступна контакту ограниченно. Команды выполняет избирательно, после демонстрации того, что нужно сделать. Речи нет. Жует плохо, поперхивается при глотании; наблюдается сглаженность правой носогубной складки. Глазные щели $S > D$. Девиация языка влево. Мышечный тонус повышен по спастическому типу слева. Сухожильные рефлексы высокие, $S > D$. Патологические стопные рефлексы слева. Походка с припаданием на левую ногу. Ротирует левую стопу. Приведение левого плеча к туловищу. МРТ головного мозга, выполненная в 2014 г. в г. Брянске, выявила признаки асимметричной смешанной гидроцефалии. На момент обращения в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» приступы повторялись с частотой 6–7 раз в день в виде отключения сознания, наклона головы вперед с приподниманием и напряжением плеч, миоклоническими подергиваниями, замиранием (по описанию родителей). На момент обращения девочка получала вальпроевую кислоту пролонгированного действия в дозе 600 мг/сут, карбамазепин контролируемого высвобождения — 400 мг/сут

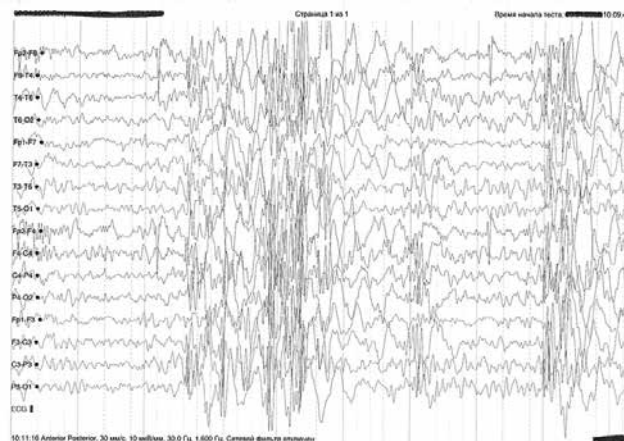


Рис. 3. Пациентка Я.В., 6 лет 4 мес. Электроэнцефалограмма, сон. Высоким индексом регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой центрально-теменной и левой задневисочной области с распространением на прилегающие отделы, феномен вторичной билатеральной синхронизации, разряды диффузной полиспайковой активности Fig. 3. Patient Ya.V., 6 years and 4 months old. Electroencephalogram during sleep. High index of regional epileptiform activity in the right centroparietal and left posterior temporal region spreading to adjacent regions; the phenomenon of secondary bilateral synchrony, diffuse polyspike activity

и леветирацетам в растворе — 700 мг/сут. Видео-ЭЭГ-мониторинг (декабрь 2015 г.): замедление основного ритма, во сне высоким индексом регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой центрально-теменной и левой задневисочной области с распространением на прилегающие отделы, зафиксированы феномен вторичной билатеральной синхронизации, разряды диффузной полиспайковой активности (рис. 3).

С учетом данных ЭЭГ-мониторинга карбамазепин был заменен на этосуксимид в дозе 500 мг/сут. В 6 лет 7 мес на фоне комбинации препаратов вальпроевой кислоты пролонгированного действия, леветирацетама и этосуксимида количество приступов сократилось до 1–3 раз в день (чаще возникали при пробуждении), но появились приступы в виде падений с кратковременным отключением сознания частотой до 5–6 раз в день. ЭЭГ-мониторинг дневного сна (март 2016 г.): региональная эпилептиформная активность в правой лобно-центрально-теменной области с распространением на все правое полушарие. С учетом данных ЭЭГ и появления нового типа приступов падений леветирацетам был заменен на руфинамид в дозе 600 мг/сут. На фоне введения руфинамида родители отметили значительное сокращение частоты приступов («светлые» промежутки до 1 нед) преимущественно при пробуждении, в виде тонического напряжения плеч с замиранием до 10–15 с. Приступы с падением исчезли. Таким образом, при комбинации препаратов вальпроевой кислоты пролонгированного действия в дозе 600 мг/сут (30 мг/кг/сут), этосуксимида в дозе 500 мг/сут (25 мг/кг/сут) и руфинамида в дозе 600 мг/сут (30 мг/кг/сут) было достигнуто снижение частоты приступов до 1–2 раз в день с появлением бессудорожных промежутков. На этом фоне наметилась положительная

динамика в психическом развитии: девочка стала активнее, более эмоциональной, появился интерес к игрушкам, стала выполнять простые команды. При плановом посещении невролога-эпилептолога было рекомендовано увеличение дозы руфинамида до 800 мг/сут (40 мг/кг/сут). Диагноз: ДЦП, левосторонний гемипарез, задержка психомоторного развития. Симптоматическая эпилепсия, фармакорезистентная форма.

Заключение

В обоих наблюдениях нами была отмечена эффективность руфинамида в дополнительной терапии фармакорезистентной симптоматической фокальной эпилепсии с несколькими типами приступов: в 1-м случае достигнута длительная клиническая ремиссия (на момент последней консультации длительность ремиссии составила 16 мес), во 2-м — снижение частоты приступов более чем на 50 %. В обоих наблюдениях родителями была отмечена положительная динамика в когнитивном развитии, что, вероятно, связано с исчезновением эпилептических приступов и уменьшением их негативного влияния на развивающийся мозг.

Примечательно, что противосудорожный эффект в наших наблюдениях был отмечен уже при применении относительно небольших доз руфинамида — 27 и 30 мг/кг/сут соответственно (в обоих случаях дети параллельно получали вальпроовую кислоту). При выборе АЭП для дополнительной терапии определяющим фактором являлся тип приступов. В представленных клинических случаях наличие «дроп-атак» определило выбор клинициста в пользу руфинамида, который продемонстрировал свою эффективность.

Ни в одном из представленных наблюдений ни в период титрации, ни в процессе терапии не было отмечено нежелательных эффектов руфинамида, хотя у 1-го ребенка в анамнезе имелось указание на нарушение аппетита на фоне приема топирамата и склонность к тромбоцитопении.

Таким образом, данные литературы и наши собственные наблюдения продемонстрировали, что руфинамид — АЭП с особым механизмом действия, который может быть рекомендован для терапии СЛГ и фармакорезистентных фокальных эпилепсий у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Иновелон (руфинамид) ЛП-002841. [Guidelines for medical use of Inovelon (rufinamide) LP-002841. (In Russ.)].
2. Карлов В.А., Мухин К.Ю., Гузева В.И. Современные подходы к критериям выбора фармакотерапии эпилепсии в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2013;8(4)—2014;9(1):61—2. [Karlov V.A., Mukhin K.Yu., Guzeva V.I. Modern approaches to drug selection in the therapy of epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2013;8(4)—2014;9(1):61—2. (In Russ.)].
3. Мазин П.В., Шешунов И.В., Кислицын Ю.В., Мазина Н.К. Эффективность и безопасность лечения эпилепсии руфинамидом (по данным метаанализа). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;8:40—3. [Mazin P.V., Sheshunov I.V., Kislitsyn Yu.V., Mazina N.K. Effectiveness and safety of rufinamide in the treatment of epilepsy (according to the data of meta-analysis). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;8:40—3. (In Russ.)].
4. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: МК, 2016. 656 с. [Federal child neurology guidelines. Ed. by V.I. Guzeva. Moscow: MK, 2016. 656 p. (In Russ.)].
5. Al-Banjji M.H., Zanr D.K., Jan M.M. Lennox—Gastaut syndrome. Manag Upd Neurosci (Riyadh) 2015;20(3):207—12.
6. Albin M., Morano A., Fanella M. et al. Effectiveness of rufinamide in treatment of idiopathic generalized epilepsy with atypical evolution: case report and review of the literature. Clon EEG Neurosci 2016;47(2):162—6.
7. Arzimanoglou A., French J., Blume W.T. Lennox—Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol 2009;8:82—93.
8. Beaumanoir A., Dravet Ch. The Lennox—Gastaut syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2th edn. Ed. by J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet et al. London: John Libbey, 1992. Pp. 307—12.
9. Coppola G., Besag F., Cusmai R. et al. Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: literature review and treatment guidelines. Eur J Paediatr Neurol 2014;18(6):685—90.
10. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R. et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox—Gastaut syndrome. Neurology 2008;70(21):641—5.
11. Guerrini R., Marinini C. Epileptic encephalopathies. In: Epilepsy and epileptic seizures. Ed. by S. Shor-von, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. UK: Oxford University Press, 2013. Pp. 177—80.
12. Kim J.Y., Lee C.G., Yu H.J. et al. The efficacy and tolerability of rufinamide in intractable pediatric epilepsy. J Epilepsy Res 2012;2(2):33—7.
13. Kluger G., Glauser T., Krauss G. et al. Adjunctive rufinamide in Lennox—Gastaut syndrome: a long-term, openlabel extension study. Acta Neurol Scand 2010;122:202—8.
14. Kwan P., Broudie M.J. Effectiveness of first antiepileptic drug. Epilepsia 2001;42(10):1255—60.
15. Schiller Y., Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. Neurology 2008;70(1):54—65.
16. Shorvon S. The epidemiology of epilepsy. In: Lecture notes. British branch of International League against epilepsy. Ed. by J.S. Duncan, J.Q. Gill. Oxford: Keble College, 1995. Pp. 1—6.
17. Wier H.A., Cerna A., So T.Y. Rufinamide for pediatric patients with Lennox—Gastaut syndrome: a comprehensive overview. Paediatr Drugs 2011;13(2):97—106.

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» № 3/2016, стр. 63:

- | | | |
|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 1-й вопрос — ответ 6; | 4-й вопрос — ответ 6; | 6-й вопрос — ответ 9; |
| 2-й вопрос — ответ 2; | 5-й вопрос — ответ 8; | 7-й вопрос — ответ 10. |
| 3-й вопрос — ответ 2; | | |

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. Какие методы и провоцирующие пробы применяются при записи видеоэлектроэнцефалографического мониторинга с целью повышения вероятности обнаружения эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме?

1. Депривация сна.
2. Запись электроэнцефалограммы во сне.
3. Гипервентиляция.
4. Ритмическая фотостимуляция.
5. Проба «открывание—закрывание глаз».
6. Все перечисленные.

II. Какие изменения на электроэнцефалограмме относят к эпилептиформной активности?

1. Пики.
2. Острые волны.
3. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства.
4. Пик-волновые комплексы.
5. Медленные комплексы пик — медленная волна.
6. Комплексы пик — медленная волна 3 Гц.
7. Полипики.
8. Гипсаритмия.
9. Альфа-ритм.
10. Сонные веретена.
11. К-комплексы во сне.
12. Вертекс-потенциалы во сне.
13. Лямбда-волны.
14. Мю-ритм.
15. Все перечисленное.
16. Верны 1—8.
17. Верны 9—14.

III. Какие проявления на электроэнцефалограмме относятся к нормальной активности и являются нормой?

1. Пики.
2. Острые волны.
3. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства.
4. Пик-волновые комплексы.
5. Медленные комплексы пик — медленная волна.
6. Комплексы пик — медленная волна 3 Гц.
7. Полипики.
8. Гипсаритмия.
9. Альфа-ритм.
10. Сонные веретена.
11. К-комплексы во сне.
12. Вертекс-потенциалы во сне.
13. Лямбда-волны.
14. Мю-ритм.
15. Все перечисленное.
16. Верны 1—9.
17. Верны 10—14.

IV. Выберите из списка электроэнцефалографический феномен, соответствующий описанию: эпилептиформный паттерн, характеризующийся нерегулярной диффузной продолженной высокоамплитудной (> 300 мкВ) медленноволновой активностью (1—3 Гц), на фоне которой регистрируются мультирегиональные пики и острые волны; является высокоспецифичным для эпилептических энцефалопатий раннего детского возраста.

1. Пики.
2. Острые волны.
3. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства.
4. Пик-волновые комплексы.
5. Медленные комплексы пик — медленная волна.
6. Комплексы пик — медленная волна 3 Гц.
7. Полипики.
8. Гипсаритмия.

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 необщепринятых 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 электронной почте rjcn@epileptologist.ru ответственному секретарю О.А. Пылаевой.

