

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Юношеская миоклоническая
эпилепсия: акцент на применение
топирамата*

*Превентивная терапия эпилепсии
при туберозном склерозе*

*Синдром обратимой задней
лейкоэнцефалопатии:
электроэнцефалографические
изменения и прогноз развития
эпилепсии*

*Нейрофиброматоз 1-го типа
или гигантский меланоцитарный
невус: проблемы диагностики*



ТОМ 12

№

2

2 0 1 7

<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. В марте 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 12
№ 2
2 0 1 7

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

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

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

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

Корректор **Е.В. Маурина**
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.
2017. Том 12. № 2. 1—&&.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» — 88083

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный невролог Южного федерального округа, член научного совета по неврологии РАН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней 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 ФГБОУ ДПО РМАНПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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 РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

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

In March 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.

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. 12
№ 2
2017

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 E.V. Maurina
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

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

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

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

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

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

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2017. Volume 12. №2. 1-#&#&

© PH “ABV-Press”, 2017

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

EDITORIAL COUNCIL

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

FOREIGN EDITORS

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева*
Юношеская миоклоническая эпилепсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные) 8
- Б.М. Глухов, Ш.А. Булекбаева, А.К. Байдарбекова*
Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований 21
- А.В. Григорьева, М.Ю. Дорофеева, З.К. Горчханова, В.С. Перминов, Е.Д. Белоусова*
Превентивная терапия эпилепсии при туберозном склерозе 34
- К.А. Газенкамф, Р.К. Омеленчук, В.Н. Емельянова, Н.А. Шнайдер, А.Н. Алексеева, О.В. Алексеева, А.Д. Казанцев, Э.П. Фадеева, Д.В. Дмитренко*
Циркадные нарушения сна у школьников старших классов сельскохозяйственного района Сибири 40

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- М.Ю. Бобылова, А.Ю. Захарова, С.П. Хомякова*
Электроэнцефалографические изменения и прогноз развития эпилепсии при синдроме обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ): обзор литературы 43

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- А.М. Овезов, А.С. Котов, М.В. Пантелеева, М.Н. Борисова, Г.А. Сташук, А.В. Луговой, И.В. Ражева*
Гипоксическое повреждение головного мозга в раннем послеоперационном периоде (описание клинического случая) 52
- А.С. Ольшанская, А.В. Дюжакова, И.П. Артюхов, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Ю.В. Карачева*
Нейрофиброматоз 1-го типа или гигантский меланоцитарный невус: проблемы диагностики 57

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

- Тестовый контроль** 61

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

 62

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva*
Juvenile myoclonic epilepsy: focus on the use of topiramate (literature review and own data) 8
- B.M. Glukhov, Sh.A. Bulekbaeva, A.K. Baidarbekova*
Etiopathogenic characteristics of the intraventricular hemorrhages in the structure of perinatal brain injuries: a literature review and the results of own research 21
- A.V. Grigoryeva, M.Yu. Dorofeeva, Z.K. Gorchkhanova, V.S. Perminov, E.D. Belousova*
Preventive antiepileptic therapy in patients with tuberous sclerosis 34
- K.A. Gazenkampf, R.K. Omelenchuk, V.N. Emelyanova, N.A. Shnayder, A.N. Alekseeva, O.V. Alekseeva, A.D. Kazantsev, E.P. Fadeeva, D.V. Dmitrenko*
Circadian sleep disorders in schoolchildren of countryside Siberia 40

REVIEWS AND LECTURES

- M.Yu. Bobylova, A.Yu. Zakharova, S.P. Khomyakova*
Electroencephalographic changes and prognosis for the development of epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): literature review 43

CASE REPORTS

- A.M. Ovezov, A.S. Kotov, M.V. Panteleeva, M.N. Borisova, G.A. Stashuk, A.V. Lugovoy, I.V. Razheva*
Hypoxic brain injury in the early postoperative period (a case report) 52
- A.S. Ol'shanskaya, A.V. Dyuzhakova, I.P. Artyukhov, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, Yu.V. Karacheva*
Neurofibromatosis type 1 or giant melanocytic nevus: problems of diagnostic 57

ADVANCED TRAINING

- Test Check** 61

INFORMATION FOR AUTHORS

. 62

Юношеская миоклоническая эпилепсия: акцент на применение топирамата (обзор литературы и собственные данные)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 108808 Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) представляет собой генетическую форму эпилепсии в рамках идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ). Характеризуется дебютом в подростковом возрасте с появлением массивных миоклонических приступов, которые часто сочетаются с генерализованными судорожными приступами и типичными абсансами у большинства пациентов, характерными изменениями на электроэнцефалограмме в виде коротких генерализованных разрядов быстрой эпилептиформной активности полиспайк – волна с частотой 3–6 Гц. ЮМЭ – одна из наиболее частых форм эпилепсии и наиболее распространенная форма ИГЭ. Несмотря на высокий показатель ремиссии (75–85 %) при стартовой терапии ЮМЭ правильно подобранным препаратом, проблема данных пациентов заключается в том, что, в отличие от многих форм ИГЭ, нарушения режима сна, пропуск в приеме антиэпилептических препаратов (АЭП) или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных ЮМЭ даже при многолетней ремиссии. В связи с высокой частотой рецидивов при ЮМЭ терапия обычно проводится длительно, поэтому вопросы ее эффективности и переносимости, а также выбор стартовой терапии особенно актуальны при ЮМЭ. В том числе имеет большое значение влияние АЭП на репродуктивную функцию женщин, так как активный период заболевания и антиэпилептическая терапия приходятся на зрелый (нередко также и подростковый) возраст.

Для лечения ЮМЭ ранее широко назначались вальпроаты, однако теперь они применяются реже (особенно у девушек и женщин) в связи с потенциальным негативным влиянием на репродуктивные функции и тератогенным действием. Поэтому очень важен выбор альтернативного препарата с высокой эффективностью и хорошей переносимостью при ЮМЭ. Авторы представляют собственный опыт применения топирамата в лечении ЮМЭ. На основании результатов исследования сделан вывод об эффективности топирамата в лечении ЮМЭ, его хорошей переносимости и отсутствии значительного влияния на репродуктивные функции пациентов женского пола.

Ключевые слова: эпилепсия, идиопатическая генерализованная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия, диагноз, лечение, топирамат, ремиссия

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY: FOCUS ON THE USE OF TOPIRAMATE (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

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

6 Svetlaya Str., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow 108808, Russia

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is an inherited genetic syndrome within the group of idiopathic generalized epilepsies (IGE). The disease is characterized by an adolescence-onset with massive myoclonic seizures often combined with generalized convulsive seizures and absence seizures and by typical changes in the electroencephalogram appearing as short generalized polyspike-and-wave epileptiform discharges with a frequency of 3–6 Hz. Despite the high rate of remission (75–85 %) in patients receiving adequate therapy, this form of epilepsy brings more significant inconveniences for patients than many other forms of IGE. Such factors as violation of sleep hygiene, missing the doses of antiepileptic drugs (AED) or discontinuing the therapy cause recurrence of seizures in the vast majority of patients with JME, even in those with long-term remission. Due to the high recurrence rate in patients with JME, the treatment is usually lengthy; thus, the issues of its efficacy and tolerability, as well as the choice of starting therapy are particularly important in the case of JME. The impact of AED on the reproductive functions in women is a subject of major concern, since the active period of the disease and antiepileptic therapy covers the adult (and often adolescent) age.

Valproic acid was widely used for treatment of JME, but now this drug is prescribed less frequently (especially in girls and women) due to the possible negative impact on reproductive function and its teratogenic effect. So, choosing an alternative drug with high efficacy and tolerability is crucial for patients with JME. The authors present their own experience of JME treatment with topiramate. Our results suggest that topiramate is a highly effective well-tolerated drug that can be used for JME therapy without a significant impact on the reproductive functions in female patients.

Key words: epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy, diagnosis, treatment, topiramate, remission

Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) была описана D. Janz и W. Christian 60 лет назад, в 1957 г., и с тех пор признается широко распространенной формой эпилепсии во всем мире [51]. ЮМЭ представляет собой генетическую форму эпилепсии в рамках идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ). Характеризуется дебютом в подростковом возрасте с появлением массивных миоклонических приступов (МП), частым сочетанием МП с генерализованными судорожными приступами (ГСП) и типичными абсансами (ТА) у большинства пациентов, характерными изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде коротких генерализованных разрядов быстрой эпилептиформной активности полиспайк – волна с частотой 3–6 Гц. По Проекту классификации эпилепсии 2001 г. ЮМЭ относят к группе ИГЭ с вариабельным фенотипом [19]. По проекту новой классификации ЮМЭ, как и все идиопатические эпилепсии, относят к генетическим эпилепсиям [38].

Эпидемиология. ЮМЭ – одна из самых распространенных форм эпилепсии и наиболее частая среди ИГЭ. Частота ее составляет от 5 до 11 % среди всех форм эпилепсии, с некоторым преобладанием у женщин [3, 14, 41, 49]. По результатам анализа данных (исследования, включавшего 106 пациентов с ЮМЭ в возрасте от 10 до 49 лет (средний возраст – 20,8 года), наблюдавшихся в Институте детской неврологии и эпилепсии (ИДНЭ) им. Святителя Луки не менее 3 лет (К. Ю. Мухин и соавт., 2015) ЮМЭ была второй (после «роландической» эпилепсии) по частоте формой среди всех идиопатических эпилепсий [6].

Генетические основы. Предполагается двухлокусная модель наследования ЮМЭ (доминантно-рецессивная), причем доминантный ген локализован на коротком плече хромосомы 6. Молекулярно-генетические исследования, выполненные в последние годы, установили наличие по крайней мере 2 локусов, ответственных за развитие ЮМЭ: 6p11–12 (EJM1) и 15q14 (EJM2) с дефектом одного из генов, называемого миоклономин [41, 49]. В настоящее время появляются новые данные о генетических основах ЮМЭ: так, в основе фенотипических проявлений этого заболевания может лежать мутация в гене *GABRA1* (описаны единичные случаи) [34].

Дебют. Заболевание начинается в возрасте от 5 до 20 лет, чаще – 10–16 лет [3, 30, 41], в некоторых случаях возможен более поздний дебют. Хотя только МП возмещают о начале ЮМЭ, по нашим данным, они являются дебютным типом приступов менее чем у половины (40,5 %) больных ЮМЭ. В остальных случаях дебютными приступами являлись ГСП (33 % случаев), ТА (17 % случаев), фебрильные приступы (ФП) (7,5 % случаев), эпилептический миоклонус век (ЭМВ) (2 % случаев). При этом в нашем исследовании

средний возраст дебюта первого приступа составил 11,7 года (1–27 лет), а средний возраст дебюта МП – на 1 год позже – 12,6 года (7–27 лет) [6]. По данным литературы, ТА и ГСП присутствуют в клинической картине заболевания у 50–80 % пациентов с ЮМЭ [51]. По нашим данным, у больных детского возраста с типичными ФП, ТА (пикнолептического или непикнолептического типа), ЭМВ (с абсансами или без них) и ГСП в подростковом возрасте могут присоединиться МП с развитием ЮМЭ [6]. Данный сценарий наблюдается чаще (59,5 % случаев), чем начало заболевания с МП (40,5 % случаев) [6].

Диагностические критерии. Диагностика ЮМЭ в типичных случаях не вызывает сложностей. Заболевание обычно проявляется сочетанием МП (обычно в руках) и генерализованных клонико-тонико-клонических приступов, возникающих при пробуждении, – наиболее частый фенотип болезни, который наблюдается у 85 % пациентов с ЮМЭ [49]. Реже встречаются ТА и ЭМВ. По нашим данным, изолированные МП констатировались всего у 4,5 % пациентов с ЮМЭ; наиболее частым фенотипом болезни было сочетание МП с ГСП – 53 % всех случаев, а развернутая картина заболевания (МП + ГСП + ТА) наблюдалась в 29,5 % случаев [6]. Приступы четко провоцируются депривацией сна. Как и при других формах ИГЭ, неврологический статус пациентов соответствует норме, интеллектуальных нарушений не отмечается, методы нейровизуализации не выявляют эпилептогенных нарушений.

ЭЭГ-критерии. При ЭЭГ-исследовании основная активность фона всегда сохранена и хорошо модулирована. Эпилептиформная активность на ЭЭГ выявляется у 80–95 % пациентов с ЮМЭ в межприступном периоде. При ЮМЭ возможно появление на ЭЭГ следующих диффузных эпилептиформных паттернов: разряды полиспайков, быстрая пик-волновая активность, полипик-волновая активность, пик-волновая активность частотой 3 Гц. Наиболее характерный ЭЭГ-паттерн – короткие нерегулярные разряды диффузной быстрой полипик-волновой активности; частота комплексов достигает 3–6 Гц и выше; характерно их возникновение многократно в фоне при ритмической фотостимуляции (РФС) и закрытии глаз; короткие разряды (0,5–1,5 с) более характерны, чем продолжительные (3 с и более); разряды могут быть как интериктальными (чаще), так и сопровождаться миоклоническими пароксизмами. Этот паттерн хотя и встречается наиболее часто при ЮМЭ, но не является патогномоничным (возможно его появление при других формах эпилепсии с миоклонусом) [14]. При наличии в клинической картине ТА частота обнаружения на ЭЭГ полиспайковой активности уменьшается, и доминируют продолженные разряды генерализованной быстрой пик-волновой активности

(идентичной таковой при юношеской абсансной эпилепсии) или активности с частотой 3 Гц (характерной для детской абсансной эпилепсии).

Возникновение генерализованных эпилептиформных паттернов при РФС отмечается у 25–40 % пациентов с ЮМЭ. Среди фотосенситивных пациентов преобладают лица женского пола. Феномен Panayiotopoulos – fixation-off sensitivity (появление эпилептиформной активности в момент закрывания глаз) выявляется у 7–18 % пациентов с ЮМЭ, часть которых не являются фотосенситивными.

Несмотря на то, что ЮМЭ – классическая форма ИГЭ, фокальный компонент в структуре приступов и региональные паттерны на ЭЭГ встречаются не менее чем в 50 % всех случаев [32, 49, 50]. Амплитудная асимметрия пик-волновых комплексов с преобладанием в одной из гемисфер или бифронтально отмечается не менее чем у 1/5 пациентов с ЮМЭ [48], а начальная асинхрония комплексов в разряде – у большинства пациентов [31, 41, 49]. Это подтверждается результатами многих исследований, включая исследования последних лет. В том числе в исследовании G. Japaridze и соавт. (2016) из 168 пациентов с юношеской абсансной эпилепсией и ЮМЭ региональные изменения на ЭЭГ встречались с частотой 70,2 % (при этом приблизительно с равной частотой выявлялись региональное замедление и региональная эпилептиформная активность) [33]. По нашим наблюдениям, асинхрония полипик-волновых комплексов в начале разряда нередко приводит к ошибочной диагностике ЮМЭ как фокальной формы эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации. У 34 % всех обследованных пациентов в нашем исследовании при видео-ЭЭГ-мониторинге (ВЭМ) выявлялось сочетание диффузных и региональных (мультирегиональных) ЭЭГ-паттернов и/или региональное начало диффузных пик-волновых разрядов [6]. Региональное начало диффузных разрядов в большинстве случаев было не устойчивым, а вариабельным, и ни в одном случае не было констатировано исключительно региональной (без диффузной) эпилептиформной активности [6]. Высокая частота (до 1/3 всех случаев) региональных изменений на ЭЭГ у больных ЮМЭ не должна смущать врачей в диагнозе ИГЭ, если клиническая картина заболевания типична и основные критерии диагностики соблюдены [6, 33]. По мнению авторов, при правильном диагнозе и адекватной терапии региональные изменения на ЭЭГ при данных формах ИГЭ не влияют на терапевтический ответ и не снижают вероятность ремиссии [33].

Основными методами провокации эпилептиформной активности при ЮМЭ являются депривация сна, внезапное принудительное пробуждение и РФС, но не гипервентиляция. Стандартное

ЭЭГ-исследование при ЮМЭ должно обязательно включать запись ЭЭГ рано утром после ночи с депривацией сна.

Трудности диагностики и дифференциальный диагноз. По мнению P. Thomas и соавт. (2012) [49], при диагностике ЮМЭ следует учитывать 3 атипичных варианта течения заболевания, чаще всего приводящих к диагностическим ошибкам:

- наличие у больных только МП с возможностью развития эпилептического статуса МП;
- возможность возникновения рефлекторных приступов при ЮМЭ;
- возможность выраженной асимметрии в клинической картине МП и ГСП.

В отношении дифференциальной диагностики ЮМЭ не следует также забывать о прогрессирующих формах эпилепсии с миоклонусом. В начале заболевания клиничко-электроэнцефалографические картины ЮМЭ и болезни Унферрихта–Лундборга практически идентичны [3, 4, 6, 28].

Основные проблемы в лечении ЮМЭ. Несмотря на высокий показатель (75–85 %) ремиссии при стартовой терапии ЮМЭ правильно подобранным препаратом [3, 6, 28, 50, 51], проблема данных пациентов заключается в том, что, в отличие от многих форм ИГЭ, нарушения режима сна, пропуск в приеме антиэпилептических препаратов (АЭП) или отказ от терапии приводят к рецидиву приступов у подавляющего большинства больных ЮМЭ даже при многолетней ремиссии. Тенденция к возникновению приступов при ЮМЭ с их преобладанием в утренние часы сохраняется на протяжении всей жизни, и отмена АЭП становится возможной не более чем у 1/3 пациентов [51].

Данные литературы по результатам отмены АЭП противоречивы. Существует точка зрения, согласно которой больные ЮМЭ должны принимать АЭП пожизненно, а отмена терапии приводит к рецидиву приступов почти в 100 % случаев [50]. В связи со значительной длительностью терапии становятся особенно актуальными проблемы переносимости и безопасности терапии, в том числе влияние АЭП на репродуктивную функцию женщин, так как активный период заболевания и антиэпилептическая терапия приходится на зрелый (нередко также и подростковый) возраст.

Ремиссия, риск рецидива и факторы риска резистентности

Частота ремиссии. В подавляющем большинстве (75–85 %) случаев у больных ЮМЭ стойкая ремиссия наступает сразу же при правильном назначении стартовой монотерапии [3, 50]. Терапевтическая ремиссия при ЮМЭ достигается главным образом на монотерапии [29]. По нашим данным, клиническая ремиссия длительностью от 3 лет была достигнута

в подавляющем большинстве (89,6 %) случаев [6]. Однако клинико-электроэнцефалографическая ремиссия (купирование приступов и полное блокирование эпилептиформной активности на ЭЭГ) была констатирована лишь у 22 % пациентов. Полное отсутствие эффективности не было отмечено ни в одном случае. Это подводит нас к важному клиническому выводу: если у больного ЮМЭ при адекватной терапии не удастся добиться ремиссии или хотя бы существенного урежения приступов в течение 1 года с начала лечения, это означает либо неправильно установленный диагноз (чаще — фокальная эпилепсия с феноменом вторичной билатеральной синхронизации или прогрессирующая эпилепсия с миоклонусом, обычно — болезнь Унферрихта—Лундборга), либо наличие факторов, связанных с самим пациентом (нерегулярный прием АЭП или нарушения режима) [6]. По мнению S. Nantus (2015), у ряда пациентов с ЮМЭ, злостно нарушающих режим и не соблюдающих комплаенс, правильнее говорить о псевдорезистентности [29].

Резистентные случаи ЮМЭ. В одной из последних работ, посвященных оценке факторов резистентности при ИГЭ, включая и ЮМЭ (A. Gomez-Ibañez и соавт., 2017) [27], основными факторами были ранний возраст дебюта заболевания (до 13 лет), длительное сохранение приступов, сочетание нескольких типов генерализованных приступов, развитие эпилептического статуса, выраженная генерализованная и полиспайковая эпилептиформная активность на ЭЭГ, побочные эффекты АЭП, сопутствующие психические нарушения. Наиболее значимым фактором риска для ЮМЭ в этом исследовании являлись сопутствующие психические нарушения. По мнению J. Gesche и соавт. (2017), резистентность к вальпроатам при ИГЭ является неблагоприятным прогностическим признаком, в том числе и в отношении успешной социализации [25]. По мнению авторов, прежде чем констатировать медикаментозную резистентность при этих формах эпилепсии, необходимо провести курс терапии вальпроатами в терапевтической дозе [25]. По данным A. Chowdhury и M.J. Brodie (2016) на основании ретроспективного анализа 186 пациентов с ЮМЭ, прогноз был лучше у мужчин (так как у них в стартовой терапии применялся вальпроат), чем у женщин (у них в стартовой терапии применялись менее эффективные при этой форме эпилепсии левитирацетам и ламотриджин) [15].

Фокальный компонент в структуре приступов и региональные изменения на ЭЭГ не являются фактором риска резистентности при ЮМЭ (G. Japaridze и соавт., 2016), не влияют на терапевтический ответ и не снижают вероятность ремиссии [33].

Высокий риск рецидива после отмены АЭП. Основная проблема больных ЮМЭ заключается в высокой частоте рецидивов после отмены АЭП. Отмена препаратов даже спустя 4–5 лет ремиссии вызывает рецидив приступов не менее чем у 80 % больных ЮМЭ [1, 49].

По данным I. E. Martinez-Juares и соавт. (2006) [39], лишь 5 % больных ЮМЭ отменили АЭП без рецидива приступов; согласно наблюдениям В. Ваукап и соавт. (2008), этот показатель составил около 10 % [10]. В нашем исследовании (К. Ю. Мухин и соавт., 2015) [6] отмена терапии у 50 пациентов с ЮМЭ в интервале от 3 до 11 лет ремиссии вызывала рецидив приступов в 46 (92 %) случаях. При этом в 89 % случаев рецидив приступов наступил при снижении дозы АЭП более чем на 50 % или в течение 1 года после отмены терапии (чаще — в первые 6 мес). Принципиально важно, что только у 2 (4,5 %) пациентов с ЮМЭ при снижении дозы АЭП менее чем на 50 % и у 3 (6,5 %) пациентов приступы возобновились спустя более 1 года после полной отмены терапии. В связи с этим постепенное снижение дозы АЭП на 50 % (например, перед планируемой беременностью) в большинстве случаев является для пациентов безопасным. Попытка медленного снижения дозы АЭП должна осуществляться только по согласованию с пациентом и не ранее чем через 4 года отсутствия приступов. Необходимо проведение ВЭМ со сном для исключения феномена псевдоремиссии (наличия скрытых приступов) [2].

В литературе широко обсуждаются факторы риска рецидивов приступов у больных ЮМЭ, к которым относят женский пол, наличие фотосенситивности, ранний дебют приступов (до 8 лет) с абсансов пикнолептического типа, наличие на ЭЭГ генерализованной пик-полипик-волновой активности перед началом или в процессе отмены терапии [3, 39, 41]. По данным С. Р. Panayiotopoulos и соавт. (1994), факторы провокации приступов при ЮМЭ выявляются у 93 % больных ЮМЭ и включают депривацию сна (89,5 % случаев), усталость и сонливость (73,7 % случаев), фотосенситивность (36,8 % случаев), просмотр телевизора и компьютерные игры (8,8 % случаев), менструацию (24 % женщин), чрезмерную концентрацию внимания (22,8 % случаев) и стресс (12,3 % случаев) [42]. Основным фактором, которого следует избегать, является депривация сна. Эффективность лечения, особенно перед решением вопроса о постепенной отмене АЭП, обязательно контролируется методом ВЭМ с целью исключения феномена псевдоремиссии [2]. Перед началом отмены терапии пациентов необходимо предупредить о факторах, которые могут приводить к рецидиву приступов даже после многолетней ремиссии.

Мы выявили 2 основных фактора, которые достоверно вызывали возникновение приступов у больных ЮМЭ, находившихся в длительной ремиссии: недосыпание (23,5 % случаев) и самостоятельная (без согласования с врачом) отмена, снижение дозы или пропуск приема АЭП, а также замена на генерические препараты (21 % случаев). Согласно нашему исследованию, факторами риска рецидива приступов при ЮМЭ на ЭЭГ являются наличие феноменов

фотосенситивности и fixation-off sensitivity, наличие частых коротких пик-полипик-волновых разрядов, состоящих из большого количества полиспайков, предшествующих медленной волне, и возобновление эпилептиформной активности на фоне снижения дозы АЭП [4].

В настоящее время только 4 (8 %) из 50 пациентов с ЮМЭ в ИДНЭ им. Святителя Луки не принимают АЭП и не имеют приступов. Сроки наблюдения за ними с момента полной отмены терапии составляют от 1,5 до 13 лет (в среднем 6,4 года). Отмена терапии по рекомендации лечащего врача осуществлялась 1 раз у 50 пациентов, 2 раза — у 19 пациентов, 3 раза — у 6 пациентов и 4 раза (!) — у 1 пациентки.

Многие авторы рекомендуют больным ЮМЭ пожизненную терапию [39, 50]. Однако в большинстве исследований все-таки указывается на определенную группу пациентов, у которых приступы не возникают после отмены терапии даже при многолетнем анамнезе: 5–17 % больных ЮМЭ [6, 10, 14, 29]. По мнению В. Ваукап и соавт. (2008) [10], у больных ЮМЭ после 30-летнего возраста приступы имеют тенденцию к урежению и ослаблению даже без терапии. Однако это может быть связано и с более зрелым и серьезным отношением к жизни, в частности в том, что касается соблюдения режима и приема алкоголя. В катамнестическом исследовании С.С. Camfield и Р.Р. Camfield (2009) после отмены терапии 17 % пациентов с ЮМЭ продолжали находиться в ремиссии и 13 % пациентов с ЮМЭ имели изолированные МП, предпочитая не возобновлять прием АЭП [14]. Интересно, что среди обследованных нами пациентов с ЮМЭ также была небольшая (3,5 %) группа пациентов, которые предпочитали не принимать АЭП, несмотря на наличие приступов (в основном с изолированным миоклонусом и ЭМВ при отсутствии ГСП). У данных пациентов приступы возникали главным образом при нарушении режима [6].

В связи с тем что в среднем около 10 % больных ЮМЭ не имеют приступов после отмены АЭП, мы все-таки рекомендуем «давать пациентам шанс». Мы обсуждаем с пациентами возможность очень медленной (примерно в течение 1 года) постепенной отмены АЭП. Исходя из нашего исследования, мы предлагаем это не ранее, чем через 4 года отсутствия приступов.

Прогноз. Несмотря на высокую эффективность медикаментозной терапии и нормальный интеллект, больные ЮМЭ имеют большое количество социальных проблем. Необходимость строгого соблюдения режима и постоянного приема АЭП, вероятность возникновения МП и ГСП, психоэмоциональные проблемы приводят к тому, что адаптация больных ЮМЭ в обществе весьма затруднена. По данным исследования С.С. Camfield и Р.Р. Camfield (2009), среди пациентов с ЮМЭ в возрасте 25–43 лет 31 % пациентов

были безработными, 61 % пациентов принимали психотропные препараты и у 74 % пациентов был негативный социальный опыт [14].

Лечение. Со времени первого описания этого эпилептического синдрома D. Janz и W. Christian в 1957 г. и в последующей публикации D. Janz (1985) была показана высокая эффективность АЭП, включая как старые АЭП (фенobarбитал), так и вальпроаты и АЭП нового поколения, в купировании приступов у больных ЮМЭ [1, 23, 29–32]. Вопросы эффективности и переносимости терапии, а также выбор стартовой терапии особенно актуальны при ЮМЭ в связи с высокой частотой рецидивов при попытках отмены АЭП и, вследствие этого, большой продолжительностью терапии. Традиционно базовыми препаратами для лечения ЮМЭ являются производные вальпроевой кислоты (вальпроаты). Вальпроаты высокоэффективны в купировании всех 3 типов приступов при ЮМЭ, но в некоторых случаях могут быть недостаточно эффективны при частых ГСП. Однако применение вальпроатов ограничивают нередкие побочные эффекты (косметические, нейроэндокринные), а также доказанное потенциально тератогенное действие [5, 6, 40]. Данные побочные эффекты особенно опасны и неприятны для женщин детородного возраста. В связи с этим широко дискутируется возможность применения при ЮМЭ, прежде всего у женщин, альтернативных АЭП. Такими препаратами являются топирамат и леветирацетам. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2012), леветирацетам и топирамат являются достойной альтернативой вальпроатам в лечении ИГЭ с варибельным фенотипом [41]. А. Crespel (2013) считает, что к альтернативным препаратам в лечении ЮМЭ можно отнести леветирацетам, топирамат, зонисамид и ламотриджин [16]. Таким образом, в лечении ЮМЭ возможно применение следующих АЭП в монотерапии и комбинированной терапии: вальпроат в дозе 900–2000 мг/сут (20–40 мг/кг/сут) в 2 приема; топирамат (Топамакс) в дозе 100–300 мг/сут (3–5 мг/кг/сут), леветирацетам в дозе 1000–3000 мг/сут (30–60 мг/кг/сут) или ламотриджин в дозе 100–200 мг/сут (3–5 мг/кг/сут). С.Р. Panayiotopoulos (2001) рассматривает возможность применения ламотриджина у женщин во избежание нередкого побочного влияния вальпроатов на репродуктивную функцию. Однако он констатирует, что эффективность ламотриджина ниже эффективности вальпроата: ламотриджин способен контролировать ТА и ГСП у 50–60 % пациентов, однако может вызывать аггравацию МП (вальпроат контролирует ТА и МП у 75 % пациентов и ГСП — у 70 % пациентов); кроме того, ламотриджин часто вызывает кожную сыпь [43]. Леветирацетам и ламотриджин в целом менее эффективны в лечении ЮМЭ, чем вальпроаты (А. Chowdhury и М. J. Brodie, 2016) [15]. На основании ретроспективного анализа

терапии 186 пациентов с ЮМЭ авторы сделали вывод о значительно меньшей эффективности этих препаратов по сравнению с вальпроатами. В целом прогноз был хуже у женщин, и авторы считают, что это связано с тенденцией к более частому применению у женщин в стартовой терапии леветирацетама или ламотриджина, а не вальпроатов.

При резистентных к терапии абсансах применяются вальпроаты в комбинации с сукцинимидами. Этосуксимид назначается в дозе 500–1250 мг/сут (20–30 мг/кг/сут) в 2–3 приема. Резервной комбинацией остаются вальпроаты + бензодиазепины.

Препараты карбамазепина и окскарбазепин противопоказаны, так как вызывают аггравацию МП и ТА [22]. По данным P. Genton (2000), карбамазепин вызывал аггравацию приступов при ЮМЭ в 68 % случаев, включая развитие миоклонического статуса у 2 пациентов [24]. Описана и нередкая возможность аггравации при применении ламотриджина [7, 12, 17, 18, 43], что E. Reuss (1999) объясняет «физиологической гетерогенностью» ЮМЭ, так как ламотриджин может быть эффективен при этом заболевании [7, 45]. Ламотриджин вызывает преимущественно аггравацию ТА и ЭМВ; описан 1 случай, расцененный как аггравация ГСП. A. Crespel и соавт. (2009, 2013) считают, что риск аггравации при ЮМЭ наиболее высок при терапии карбамазепином, окскарбазепином и ламотриджином [7, 16, 18]. E. Ven-Menachem (2003) предполагает возможность учащения МП при ЮМЭ в случае назначения ламотриджина (а также карбамазепина, окскарбазепина, габапентина, фенитоина, тиагабина и вигабатрина) [11]. Фенобарбитал и фенитоин вызывают аггравацию ТА и МП (P. Genton, 2000) [24]. По данным P. Genton (2000), фенитоин вызывал аггравацию приступов при ЮМЭ у 38 % детей [24]. Также описана аггравация МП, в том числе в рамках ЮМЭ, при применении леветирацетама [7–9]. Описана возможность аггравации при ЮМЭ при применении лакосамида (вимпат) для лечения ГСП, в том числе дебют МП на фоне введения лакосамида. Авторы считают, что аггравация МП при ЮМЭ после введения лакосамида (например, в результате ошибочно диагностированной формы эпилепсии у пациентов с изолированными ГСП) может указывать на ошибочную диагностику и способствует правильному установлению диагноза. Лакосамид может вызывать аггравацию ЭМВ, как и другие блокаторы натриевых каналов, включая ламотриджин [13].

Наряду с медикаментозной терапией пациенту необходимо строго соблюдать режим сна и бодрствования (исключить депривацию сна), избегать факторов фотостимуляции в быту, приема алкоголя.

Применение топирамата в лечение ЮМЭ. Топирамат (Топамакс), применяемый в неврологической

практике с 1995 г., – АЭП последнего поколения, относящийся к классу сульфатзамещенных моносахаридов – 2,3:4,5-бис-О-изопропилиден-бета-D-фруктопиранозы сульфамат. Особенная химическая структура Топамакса отличает его и от традиционных АЭП, и от АЭП нового поколения. Топирамат – АЭП с множественным многокомпонентным механизмом действия, что обуславливает его высокую эффективность в лечении широкого спектра эпилептических приступов и эпилептических синдромов (см. таблицу). Выделяют 6 механизмов действия топирамата, которые обобщил в своей работе E. Faught (2007) [21]:

1) блокада вольтаж-зависимых натриевых каналов уменьшает вольтаж-зависимые потоки ионов натрия и подавляет длительные повторные разряды и спонтанные разряды нейронов;

2) блокада глутаматных рецепторов каинатного и АМРА-подтипов препятствует деполяризации и возникновению потенциала действия;

3) блокада вольтаж-зависимых кальциевых каналов L-типа препятствует деполяризации и возникновению потенциала действия;

4) потенцирование ГАМК_A-рецепторов посредством модуляции трансмембранного тока ионов хлора (повышение частоты раскрытия каналов для ионов хлора) вызывает гиперполяризацию и затрудняет возникновение потенциала действия;

5) ингибирование карбоангидразы вызывает внутриклеточный ацидоз в наиболее активных нейронах;

6) усиление калиевой проводимости.

Первые 3 механизма действия уменьшают нейрональную возбудимость, а последние 3 – усиливают процесс торможения, таким образом, топирамат оказывает противозепилептическое действие, включающее влияние на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Из них основными и хорошо изученными являются 3 механизма: модуляция вольтаж-зависимых ионных каналов (натриевых, кальциевых, калиевых), усиление ГАМКергической тормозной нейротрансмиссии и уменьшение возбуждающей (преимущественно опосредованной глутаматом) нейротрансмиссии [35].

Топамакс включен в международные рекомендации по лечению эпилепсии (International League Against Epilepsy – ILAE, National Institute for Health and Care Excellence – NICE, American Academy of Neurology – AAN, U.S. Food and Drug Administration – FDA) как препарат первого выбора для монотерапии парциальных и генерализованных форм эпилепсии.

В РФ Топамакс зарегистрирован для монотерапии эпилепсии у детей начиная с 2 лет и взрослых (в том числе у пациентов с впервые диагностированной эпилепсией) и в составе комплексной терапии у взрослых и детей старше 2 лет с парциальными или

Современные рекомендации Международной противэпилептической лиги по инициальной монотерапии антиэпилептическими препаратами при различных типах эпилептических приступов и различных эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013) [26]
 Current recommendations of the International League Against Epilepsy for the initial monotherapy with antiepileptic drugs in patients with different types of epileptic seizures and various epileptic syndromes (T. Glauser et al., 2013) [26]

Тип приступов или эпилептический синдром Type of seizures or epileptic syndrome	Исследования класса I (количество исследований) Class I studies (the number of studies)	Исследования класса II (количество исследований) Class II studies (the number of studies)	Исследования класса III (количество исследований) Class III studies (the number of studies)	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление в алфавитном порядке) Level of evidence for the efficacy of antiepileptic drugs (listed in alphabetical order)
Фокальные приступы у взрослых Focal seizures in adults	4	1	34	A: CBZ, LEV, PHT, ZNS B: VPA C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB D: CZP, PRM
Фокальные приступы у детей Focal seizures in children	1	0	19	A: OXC B: нет (none) C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Фокальные приступы у пожилых Focal seizures in elderly people	1	1	3	A: GBP, LTG B: нет (none) C: CBZ D: TPM, VPA
Генерализованные тонико-клонические приступы у взрослых Generalized tonic-clonic seizures in adults	0	0	27	A: нет (none) B: нет (none) C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA D: GBP, LEV, VGB
Генерализованные тонико-клонические приступы у детей Generalized tonic-clonic seizures in children	0	0	14	A: нет (none) B: нет (none) C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA D: OXC
Абсансы у детей Absence seizures in children	1	0	7	A: ESM, VPA B: нет (none) C: LTG D: нет (none)
«Роландическая» эпилепсия «Rolandic» epilepsy	0	0	3	A: нет (none) B: нет (none) C: CBZ, VPA D: GBP, LEV, OXC, STM
Юношеская миоклоническая эпилепсия Juvenile myoclonic epilepsy	0	0	1	A: нет (none) B: нет (none) C: нет (none) D: TPM, VPA

Примечание. CBZ – карбамазепин; LEV – левитирацетам; PHT – феноитоин; ZNS – зонисамид; VPA – вальпроат; GBP – габапентин; LTG – ламотриджин; OXC – окскарбазепин; PB – фенобарбитал; TPM – топирамат; VGB – вигабатрин; CZP – клоназепам; PRM – примидон; STM – сультиами; ESM – этосуксимид.

Note. CBZ – carbamazepine; LEV – levetiracetam; PHT – phenytoin; ZNS – zonisamide; VPA – valporic acid; GBP – gabapentin; LTG – lamotrigine; OXC – oxcarbazepine; PB – phenobarbital; TPM – topiramate; VGB – vigabatrin; CZP – clonazepam; PRM – primidon; STM – sultiam; ESM – ethosuximide.

генерализованными тонико-клоническими приступами (ГТКП), а также для лечения синдрома Леннокса–Гастро.

В таблице представлены современные показания к применению топирамата и других АЭП в качестве инициальной монотерапии при различных

эпилептических приступах и эпилептических синдромах, основанные на принципах доказательной медицины.

В отчете ILAE (International League Against Epilepsy – Международная противоэпилептическая лига) говорилось о том, что окончательный выбор АЭП для пациента с недавно диагностированной или нелеченной эпилепсией в каждом индивидуальном случае должен проводиться с учетом силы терапевтического действия и общей эффективности лечения каждым АЭП вместе с другими факторами, такими как безопасность и переносимость АЭП, фармакокинетические свойства, лекарственные формы и стоимость лечения [26].

Таким образом, в соответствии с современными рекомендациями ILAE топирамат имеет наиболее высокий доказательный уровень при инициальной монотерапии фокальных приступов у детей, взрослых и пожилых, в монотерапии ГТКП у детей и взрослых и при ЮМЭ (равный уровень с вальпроатом).

В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества клинической помощи (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) Великобритании (2004, 2012, последняя редакция – февраль 2016 г.) [20] одобрено назначение Топамакса в монотерапии или политерапии при различных типах эпилептических приступов (генерализованных и парциальных):

- при ГТКП;
- при МП;
- при парциальных приступах с вторичной генерализацией или без нее.

Ни при одном из указанных в рекомендациях NICE типов приступов топирамат не входит в число АЭП, не рекомендованных к применению, назначения которых следует избегать в данном случае (Epilepsy NICE guideline 2004, 2012 (2016 ред.) [20]. В то же время в данные рекомендации включены важные дополнения в отношении применения вальпроата у девочек и женщин. В январе 2015 г. Агентство по контролю за качеством лекарств и медицинских препаратов (Великобритания) усилило предупреждение о рисках, связанных с применением вальпроата у женщин детородного возраста: «Вальпроаты не должны назначаться девочкам, девушкам и женщинам детородного возраста, а также беременным, за исключением тех случаев, когда другие АЭП неэффективны или непереносимы» [20]. «Важно иметь в виду потенциальные неблагоприятные эффекты вальпроата во время беременности», – это предупреждение указывается в Рекомендациях NICE при каждом упоминании вальпроатов.

Рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, введены в практику в 1991 г. и представляют собой наиболее рациональный

и перспективный терапевтический подход. Они создаются и пересматриваются в результате интеграции знаний, полученных на основе наиболее достоверных результатов современных научных исследований и клинической экспертизы. Цель применения доказательной медицины в медицинской практике – выбор оптимальных методов лечения на основании наилучших, доступных в настоящее время доказательств, а также защита пациента от методов лечения, основанных на непроверенных предположениях. Стратегией определения наилучшего метода лечения обычно является проведение правильно спланированных рандомизированных клинических испытаний (как правило, с дизайном двойного слепого исследования). Если надежных доказательств недостаточно или они не могут быть непосредственно применимы к конкретному пациенту, доказательная медицина объявляет более низкий доказательный уровень. В таких ситуациях особое значение имеют фундаментальные клинические навыки, логика клинического мышления и накопленный опыт врача (С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010) [40]. Ориентиром для выбора первого АЭП служат международные и национальные рекомендации (прежде всего рекомендации ILAE), рекомендации экспертов в области эпилептологии и личный опыт врача. Окончательный выбор АЭП всегда является ответственностью и прерогативой лечащего врача (S. Shorvon, 2006) [47]. Врач всегда может полагаться на свой опыт и принимать собственное решение при выборе АЭП, наиболее подходящего для каждого конкретного пациента (T. Glauser и соавт., 2006) [26]. Однако принятие подобного решения требует большого опыта и обширного запаса знаний в разных областях, постоянно обновляемого и совершенствуемого, и обладать этими качествами может только эксперт в области клинической эпилептологии. Поэтому врач должен быть информирован о наиболее перспективных и эффективных доказательных подходах к применению АЭП в клинической практике, разработанных в настоящее время.

Результаты многочисленных исследований подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость топирамата в лечении ЮМЭ (прежде всего в монотерапии). По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2012) и других экспертов, топирамат является достойным препаратом выбора в лечении ЮМЭ [41].

По данным многонационального мультицентрового рандомизированного двойного слепого исследования с параллельными группами по сравнению эффективности и переносимости монотерапии топираматом, карбамазепином и вальпроатом в качестве стартовой монотерапии (M.D. Privitera, 2003) [46] с участием 613 пациентов разного возраста (не младше 6 лет) с различными (парциальными и генерализованными) типами приступов, значительное улучшение

контроля над приступами было выявлено для всех типов, включая МП. Результаты показали отсутствие статистически значимых различий между вальпроатом, карбамазепином и топираматом по исследуемым параметрам эффективности: время до выхода из исследования, время до первого приступа и количество пациентов, не имеющих приступов в последние 6 мес лечения. Наименьший показатель отмены препарата в связи с плохой переносимостью был получен при приеме топирамата в дозе 100 мг/сут. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов с недавно диагностированной эпилепсией топирамат в инициальной монотерапии в целевой дозе 100 мг/сут не менее эффективен, чем карбамазепин и вальпроат в терапевтических дозах, и отличается наилучшей переносимостью.

В исследовании P.M. Levisohn и K.D. Holland (2007) топирамат в средней дозе 250 мг/сут был несколько более эффективен в лечении, чем вальпроат в средней дозе 750 мг/сут, и при этом лучше переносился [36]. Эти данные были подтверждены в последующих исследованиях.

К.М. Park и соавт. (2013) провели проспективное открытое рандомизированное обсервационное исследование по сравнению эффективности и переносимости топирамата и вальпроата у пациентов с ЮМЭ. В исследование были включены пациенты с недавно диагностированной эпилепсией, а также пациенты с ранее установленным диагнозом ЮМЭ и недостаточной эффективностью или плохой переносимостью предшествующей антиэпилептической терапии. Основным параметром эффективности было процентное количество пациентов с ремиссией МП через 24 нед терапии. Шестнадцать пациентов были рандомизированы для приема топирамата, 17 пациентов – для приема вальпроата. В группе пациентов, получавших топирамат, 11 (68,9 %) из 16 пациентов завершили 24-недельный этап поддерживающей терапии, и у 7 (64 %) из них была достигнута ремиссия. Шестнадцать (94,1 %) из 17 получавших вальпроат пациентов завершили 24-недельный период, и у 9 (56 %) из них была достигнута ремиссия. Различия показателей ремиссии (64 % – при приеме топирамата и 56 % – при приеме вальпроата) не достигали статистически достоверных значений ($p = 0,08$, точный тест Фишера). Однако были выявлены значительные различия по выраженности побочных эффектов. Только в 1 (10 %) из 10 случаев побочный эффект при приеме топирамата был расценен как среднетяжелый, в то время как в 10 (59 %) из 17 случаев побочные эффекты при приеме вальпроата расценивались как тяжелые ($p = 0,018$, точный тест Фишера). Таким образом, топирамат и вальпроат имели сопоставимые показатели эффективности в лечении ЮМЭ, однако топирамат имел значительные преимущества по переносимости.

Авторы сделали вывод о том, что топирамат может рассматриваться как серьезная альтернатива вальпроату в лечении ЮМЭ [44].

В одном из последних исследований J. Liu, L.N. Wang и Y.P. Wang (2016) проанализировали эффективность топирамата в монотерапии ЮМЭ [37]. Авторы провели анализ основных баз данных и регистров, включая Cochrane Epilepsy Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE и ClinicalTrials.gov. В систематический обзор авторы включили 3 рандомизированных исследования, в рамках которых проводилось сравнение эффективности и переносимости монотерапии топираматом, плацебо и другими АЭП у пациентов с ЮМЭ. В данных исследованиях участвовали 83 пациента. Топирамат имел достоверные преимущества над плацебо по уменьшению частоты ГТКП на 50 % и более по сравнению с группой плацебо. Отсутствовали достоверные различия между группами пациентов, получавших топирамат и вальпроат, по таким критериям эффективности, как уменьшение на 50 % и более ГТКП либо МП или частота достижения ремиссии. Таким образом, в лечении ЮМЭ топирамат не уступал по эффективности вальпроатам, одновременно имея над ним преимущество по переносимости: по степени тяжести побочные эффекты, ассоциированные с приемом топирамата, оценивались как среднетяжелые, а при приеме вальпроата в 59 % случаев побочные эффекты оценивались как тяжелые. Кроме того, показатели системного токсического действия в группе вальпроата были выше, чем в группе топирамата. По мнению авторов, результаты систематического обзора показали преимущество топирамата по переносимости и отсутствию существенных различий в эффективности по сравнению с вальпроатом в монотерапии ЮМЭ.

В ИДНЭ им. Святителя Луки топирамат (Топамакс) получал 21 пациент с диагнозом ЮМЭ. Из них 4 (19 %) пациента мужского пола и 17 (81 %) пациентов женского пола; таким образом, в нашем исследовании отмечено значительное преобладание женщин. Возраст пациентов в настоящее время составляет от 18 до 40 лет (средний возраст – 21,6 года). Все пациенты наблюдались на протяжении более 2 лет, продолжительность периода наблюдения составила от 2 до 16 лет.

Топирамат применялся в монотерапии в дозе от 100 до 400 мг/сут у 17 пациентов и в политерапии в дозе от 150 до 200 мг/сут – у 4 пациентов. Среди 4 пациентов, получавших топирамат в сочетании с другими препаратами, в 3 случаях политерапия топираматом проводилась в комбинации с вальпроатом и в 1 случае – в комбинации с леветирацетамом. В 9 случаях топирамат был назначен как препарат стартовой монотерапии (во всех случаях достигнута ремиссия

на стартовой терапии топираматом). В остальных 8 случаях до назначения топирамата пациенты получали 1 АЭП (2 пациента), 2 АЭП (2 пациента), 3 АЭП (1 пациент) или многочисленные комбинации АЭП в моно- или политерапии (3 пациента). До назначения топирамата в этих случаях применялись вальпроаты, барбитураты (фенобарбитал, бензонал), карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин. Следует отметить, что препараты карбамазепина и окскарбазепина были назначены в связи с предположением о фокальной форме эпилепсии (региональные изменения на ЭЭГ в сочетании с преобладанием в клинической картине ГСП). В 3 случаях аггравация приступов при применении карбамазепина в дальнейшем способствовала установлению верного диагноза.

Во всех случаях (100 %) отмечена хорошая переносимость топирамата. Побочных эффектов у обследованных нами пациентов не наблюдалось.

В 19 (90 %) из 21 случая при применении топирамата достигнута ремиссия продолжительностью не менее 1 года. В 2 случаях (10 %) топирамат был недостаточно эффективен. Однако картина заболевания в этих случаях была атипичной, в том числе отмечалась резистентность к многочисленным АЭП, включая и вальпроаты. В 1 случае в дальнейшем топирамат был отменен. В 1 случае пациент продолжал принимать топирамат в комбинации с вальпроатом, однако ремиссия достигнута не была. В большинстве случаев — у 14 (73,6 %) из 19 пациентов — ремиссия при приеме топирамата была клинической. На ЭЭГ сохранялись диффузные разряды пик-полипик-волновой активности, однако эпилептиформная активность была зарегистрирована не на каждой записи ЭЭГ (ВЭМ со сном проводился в среднем каждые 4–6 мес). В 5 (26,3 %) из 19 случаев зарегистрирована стойкая электроэнцефалографическая ремиссия.

В настоящее время у 16 (84 %) из 19 пациентов ремиссия сохраняется (длительность ремиссии составляет от 6 мес до 10 лет). Из них в 2 случаях топирамат был успешно отменен (длительность ремиссии в настоящий момент составляет более 1 года). В 3 случаях при попытке постепенной отмены топирамата спустя 5 лет ремиссии возник рецидив МП, и терапия была возобновлена; при возобновлении терапии приступы прекратились. Один пациент выбыл из-под наблюдения, и данные о сохранении ремиссии отсутствуют.

Важно отметить, что большинство пациентов в нашем исследовании составили молодые девушки и женщины, для которых особенно актуальными были побочные эффекты ранее принимаемых АЭП (вальпроат, реже карбамазепин) со стороны нейроэндокринной и репродуктивной функций.

Приводим клинические примеры больных ЮМЭ, находившихся под наблюдением в ИДНЭ им. Святого Луки.

Пациентка Т.Е., 30 лет, страдает ЮМЭ с 14 лет. На фоне приема комбинации вальпроата и ламотриджина была достигнута ремиссия, однако пациентка предъявляла жалобы на ожирение и нарушение менструального цикла. При попытке отмены ламотриджина после длительной ремиссии возник рецидив, и пациентка была постепенно переведена на монотерапию топираматом в дозе 300 мг/сут. Ремиссия на данный момент составляет более 5 лет. Побочные эффекты предшествующей терапии значительно уменьшились: восстановился менструальный цикл, снизилась выраженность ожирения.

Пациентка А.Н., 25 лет, длительно получала вальпроат в дозе 1000 мг/сут с хорошим эффектом, однако отмечались выраженные нейроэндокринные нарушения, включающие гирсутизм, нарушение менструального цикла, прибавку массы тела, бесплодие. В связи с этим она была переведена на топирамат в дозе 200 мг/сут, что привело к постепенному уменьшению выраженности данных побочных эффектов, в том числе к уменьшению массы тела.

Пациентка Д.А., 32 года, получала карбамазепин в монотерапии (в клинической картине заболевания на тот период были изолированные ГСП). На фоне терапии карбамазепином пациентка предъявляла жалобы на стойкую аменорею. В связи с плохой переносимостью терапии была переведена на окскарбазепин (предполагалась фокальная форма эпилепсии), что, однако, привело к возникновению эпилептического миоклонуса. Диагноз был пересмотрен и изменен на ЮМЭ. В дальнейшем пациентка была переведена на монотерапию топираматом в дозе 75 мг/сут, была достигнута ремиссия, переносимость терапии оценивалась как хорошая.

У пациентки С.С., 33 года, была достигнута ремиссия на комбинации вальпроата в дозе 1200 мг/сут и топирамата в дозе 300 мг/сут, однако отмечалось ожирение. На политерапии возникла беременность с неблагоприятным исходом (мертвоорожденный ребенок с множественными пороками развития). Пациентка была постепенно переведена на монотерапию топираматом в дозе 300 мг/сут и через 3 года родила здорового мальчика. Приступы в настоящее время отсутствуют более 1 года.

У пациентки С.А., 33 года, ремиссия была достигнута на монотерапии вальпроатом в дозе 900 мг/сут. Во время беременности пациентка самостоятельно уменьшила дозу до 600 мг/сут, при этом приступы возобновились, в течение беременности было зарегистрировано 4 ГСП. Исход беременности неблагоприятный (мертвоорожденный ребенок с пороками развития скелета и легких). Пациентка была переведена на монотерапию топираматом в дозе 200 мг/сут и через 2 года родила здоровую девочку.

Пациентка Г.К., 30 лет, родила здорового ребенка на дозе топирамата 200 мг/сут. В настоящее время сохраняется ремиссия более 5 лет. Пациентка планирует второго ребенка. Приводим подробную историю болезни этой пациентки.

Пациентка Г.К., 30 лет, наблюдается в ИДНЭ им. Святителя Луки с 2006 г. Диагноз: юношеская миоклоническая эпилепсия. Генерализованные судорожные и миоклонические приступы. Ремиссия с 2006 г. Перинатальный анамнез не отягощен, раннее развитие по возрасту. Дебют ГСП в 15 лет. В большинстве случаев приступы пациентка связывает с менструальным циклом (приступы возникают за несколько дней до менструации или сразу после). Частота приступов: 1 раз в месяц — 1 раз в 2 месяца. Получала финлепсин, ламиктал — без существенного эффекта. При 1-й консультации в ИДНЭ им. Святителя Луки в 2006 г. переведена на монотерапию Топамаксом в дозе 300 мг/сут. Сразу на фоне лечения Топамаксом была достигнута стойкая ремиссия, сохраняющаяся до настоящего времени. В неврологическом статусе: очаговые симптомы отсутствуют. На ЭЭГ в начале заболевания регистрировались постоянные диффузные субклинические полипик-волновые разряды продолжительностью до 4 с при гипервентиляции, РФС, в фоне с акцентом в лобных отведениях, во сне и в бодрствовании. В настоящее время на ЭЭГ сохраняются редкие диффузные разряды с началом в лобных отведениях продолжительностью до 2 с. При попытке снижения дозы Топамакса отмечено значительное усиление диффузных разрядов. МРТ: потенциально эпилептогенных изменений не выявлено.

У данной пациентки первая беременность наступила практически сразу после замужества. Беременность протекала физиологически на фоне терапии

Топамаксом в дозе 200 мг/сут (доза была медленно снижена с 300 мг/сут в связи с планируемой беременностью). Роды (01.03.2012 г.) первые, в срок, проведено кесарево сечение в связи с эпилепсией по требованию гинеколога (по нашему мнению, неврологических показаний к проведению кесарева сечения не было). Родилась здоровая девочка, проводилось грудное вскармливание в течение 6 мес на фоне терапии Топамаксом. В настоящее время (2014 г.) доза Топамакса постепенно снижена до 150 мг/сут. Пациентка планирует второго ребенка.

Таким образом, из представленной истории болезни можно сделать следующие выводы: пациентка с ЮМЭ получала финлепсин и ламиктал без эффекта. Финлепсин первоначально назначен в связи с диагностическими сложностями: проводился дифференциальный диагноз с симптоматической фокальной эпилепсией. В ИДНЭ им. Святителя Луки диагностирована ЮМЭ, назначен Топамакс в монотерапии. На фоне монотерапии Топамаксом достигнута ремиссия приступов и улучшение на ЭЭГ. Нейроэндокринные нарушения отсутствуют. Пациентка родила здорового ребенка. В настоящее время планирует вторую беременность. Качество жизни высокое.

Данные литературы и результаты нашего исследования показывают высокую эффективность и хорошую переносимость топирамата в лечении ЮМЭ, в том числе у женщин детородного возраста. Топирамат эффективен в отношении всех типов приступов, встречающихся в рамках ЮМЭ, и хорошо переносится, не вызывая нейроэндокринных нарушений и не влияя на репродуктивную функцию женщин и мужчин, что особенно важно в связи со значительной длительностью антиэпилептической терапии при данном заболевании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А., Фрейдкова Н.В. Юношеская миоклоническая эпилепсия. В кн.: Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. С. 244–248. [Karlov V.A., Freidkova N.V. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. Pp. 244–248. (In Russ.)].
2. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Контроль эффективности лечения пациентов с юношескими формами идиопатической генерализованной эпилепсии и состояние «псевдоремиссии». Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2005;105(8):24–8. [Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Control of the efficacy of the treatment of juvenile idiopathic generalized epilepsy and «pseudoremission». Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2005;105(8):24–8. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю. Юношеская миоклоническая эпилепсия (синдром Янца). В кн.: Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. С. 120–135. [Mukhin K.Yu. Juvenile myoclonic epilepsy (Janz syndrome). In: Idiopathic epilepsy: systematics, diagnosis, treatment. Moscow: Art-Business-Center, 2000. Pp. 120–135. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Глухова Л.Ю. Клинико-электроэнцефалографические изменения при юношеской миоклонической эпилепсии (лекция). Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):30–5. [Mukhin K. Yu., Mironov M. B., Glukhova L. Yu. Clinical and electroencephalographic changes in patients with juvenile myoclonic epilepsy (a lecture). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3): 30–5. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Безопасность и переносимость антиэпилептических препаратов у женщин с эпилепсией (данные Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):16–23. [Mukhin K. Yu., Pylaeva O. A. Safety and tolerability of anti-epileptic drugs in women with epilepsy (the data of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal dets-

- koy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):16–23. (In Russ.).
6. Мухин К.Ю., Фрейдкова Н.В., Глухова Л.Ю. и др. Юношеская миоклоническая эпилепсия: фокус на эффективность терапии и частоту рецидивов по данным длительного катамнеза. Русский журнал детской неврологии 2015;10(4):7–16. [Mukhin K.Yu., Freidikova N.V., Glukhova L.Yu. et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a focus on the efficacy of therapy and the rate of relapses according to long-term follow-up data. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(4): 7–16. (In Russ.)].
 7. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 236 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic drugs. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.)].
 8. Холин А.А., Федонюк И. Д., Колпакчи Л.М. и др. Агравация эпилепсии при терапии леветирацетамом: наблюдение 28 клинических случаев, факторы риска и профилактика. Русский журнал детской неврологии 2013;8(4)–2014;9(1):5–22. [Kholin A.A., Fedonyuk I. D., Kolpakchi L.M. et al. Aggravation of epilepsy during therapy with levetiracetam: clinical observation of 28 cases, risk factors and prevention. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2013;8(4)–2014;9(1):5–22. (In Russ.)].
 9. Auvin S., Chhun S., Berquin P. et al. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15(6):508–11. DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.05.007.
 10. Baykan B., Altindag E.A., Bebek N. et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2000;70(22):2123–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000313148.34629.1d.
 11. Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(11):2079–88. DOI: 10.1517/14656566.4.11.2079.
 12. Biraben A., Allain H., Scarabin J.M. et al. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000;55(11):1758. PMID: 11113246.
 13. Birnbaum D., Koubeissi M. Unmasking of myoclonus by lacosamide in generalized epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;7:28–30. DOI: 10.1016/j.ebcr.2016.09.006.
 14. Camfield C.S., Camfield P.R. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009;73(13):1041–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b9c86f.
 15. Chowdhury A., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res* 2016;119(1):62–6. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012.
 16. Crespel A., Gelisse P., Reed R.C. et al. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28(1):S81–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.01.001.
 17. Crespel A., Genton P., Berramandane M. et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005;65(5):762–4. DOI: 10.1212/01.wnl.0000174517.21383.36.
 18. Crespel A., Vélizarova R., Genton P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy with recurrent myoclonic status: efficacy of valproate. *Therapie* 2009;64(5):321–3. DOI: 10.2515/therapie/2009033.
 19. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796–803. PMID: 11422340.
 20. Epilepsies: diagnosis and management: clinical guideline. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance> (last access date: 10.05.2017).
 21. Faught E. Topiramate in the treatment of partial and generalized epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(6):811–21. PMID: 19300616.
 22. Gelisse P., Genton P., Kuate C. et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004;45(10):1282–6. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.19704.x.
 23. Genton P., Gelisse P., Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits. In: *Juvenile myoclonic epilepsy: the Janz syndrome*. Petersfield and Philadelphia: WMP, 2000. Pp. 11–32.
 24. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000;22(2):75–80. PMID: 10722956.
 25. Gesche J., Khanavski M., Solberg C., Beier C.P. Resistance to valproic acid as predictor of treatment resistance in genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2017;58(4):e64–e69. DOI: 10.1111/epi.13702.
 26. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. The ILAE Subcommittee on AED Guidelines Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074.
 27. Gomez-Ibañez A., McLachlan R.S., Mirsattari S.M. et al. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2017;130:69–73. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.01.011.
 28. Grunewald R.A. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Atlas of Epilepsies*. Ed. by C.P. Panayiotopoulos. London: Springer, 2010. Pp. 1033–1040.
 29. Hantus S. Idiopathic generalized epilepsy syndromes of childhood and adolescence. In: *Wyllie’s treatment of epilepsy. Principles and practice*. 6th edn. Ed. by E. Wyllie. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. Pp. 248–258.
 30. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neuro Scand* 1985;72(5):339–59. PMID: 3936330.
 31. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Comprehensive epileptology*. Eds. by M. Dam, L. Gram. New York: Raven Press, 1991. Pp. 171–185.
 32. Janz D., Christian W. Impulsiv – petit mal. *J Neurol* 1957;176:346–86.
 33. Japaridze G., Kasradze S., Lomidze G. et al. Focal EEG features and therapeutic response in patients with juvenile absence and myoclonic epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2016;127(2):1182–7. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.048.
 34. Johannesen K., Marini C., Pfeffer S. et al. Phenotypic spectrum of GABRA1: from generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies. *Neurol* 2016;87(11):1140–51. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003087.
 35. Kwan P., Sills G.J., Brodie M.J. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001;90(1):21–34. PMID: 11448723.
 36. Levisohn P.M., Holland K.D. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav* 2007;10(4):547–52. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.03.003.
 37. Liu J., Wang L.N., Wang Y.P. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(12):CD010008. DOI: 10.1002/14651858.CD010008.pub2.
 38. Loddenkemper T., Berg A.T. Terminology for seizures and epilepsies. In: *Wyllie’s treatment of epilepsy. Principles and practice*. 6th edn. Ed. by E. Wyllie. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. Pp. 144–166.
 39. Martinez-Juarez I.E., Alonso M.E., Medina M.T. et al. Juvenile myoclonic epilepsy subtypes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006;129(5):1269–80. DOI: 10.1093/brain/awl048.
 40. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. New York: Springer, 2010. Pp. 174–179.
 41. Panayiotopoulos C.P. Idiopathic generalized epilepsies. New York: Springer, 2012. Pp. 41–44.
 42. Panayiotopoulos C.P., Obeid T., Tahan A.R. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year pro-

- spective study. *Epilepsia* 1994;35(2):285–96. PMID: 8156946.
43. Panayiotopoulos C.P. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs* 2001;3(5):379–403. PMID: 11393330.
44. Park K.M., Kim S.H., Nho S.K. et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci* 2013;20(8):1079–82. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.10.020.
45. Perucca E. The spectrum of the new anti-epileptic drugs. *Acta Neurol Belg* 1999;99(4):231–8. PMID: 10674140.
46. Privitera M.D., Brodie M.J., Mattson R.H. et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003;107(3):165–75. PMID: 12614309.
47. Shorvon S. We live in the age of the clinical guideline. *Epilepsia* 2006;47(7):1091–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00584.x.
48. So G.M., Thiele E.A., Sanger T. et al. Electroencephalogram and clinical focalities in juvenile myoclonic epilepsy. *J. Child Neurol* 1998;13(11):541–5. DOI: 10.1177/088307389801301103.
49. Thomas P., Genton P., Gelisse P. et al. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 305–328.
50. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Paris: John Libbey Eurotext, 1992. Pp. 316–327.
51. Yacubian E.M. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017;44:48–52. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.09.005.

Поступила: 21.04.2017. **Рецензирование:** 12.05.2017. **Принята в печать:** 27.05.2017

Received: 21.04.2017. **Reviewing:** 12.05.2017. **Accepted for publication:** 27.05.2017

Этиопатогенетические характеристики внутрижелудочковых кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований

Б.М. Глухов¹, Ш.А. Булекбаева², А.К. Байдарбекова^{1, 2}

¹ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра нервных болезней; Россия, 630091 Новосибирск, Красный проспект, 52;

²Национальный центр детской реабилитации – филиал корпоративного фонда «University Medical Center»; Республика Казахстан, 010000 Астана, просп. Туран, 36

Контакты: Алтын Камаловна Байдарбекова altushaa81@mail.ru

Введение. Термин «внутрижелудочковые кровоизлияния новорожденности» впервые появился в отечественной медицинской литературе в 70-х годах прошлого века. В первых советских учебниках по детской неврологии авторы относили внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) лишь к осложнениям родовой травмы и связывали их с механической травмой головки плода из-за повреждения сосудов хориоидального сплетения. Первые крупные исследования, направленные на изучение проблемы ВЖК у детей, были проведены в США в 1970-х годах, после появления и внедрения в медицинскую практику ультразвукового исследования головного мозга как основного инструментального метода диагностики ВЖК у детей. В 1978 г. впервые был исследован герминативный матрикс головного мозга плода и новорожденных детей, являющийся основным источником ВЖК у недоношенных новорожденных. Учеными было доказано, что данная структура мозга дает начало мозговым нейробластам и глии: эта область состоит из малодифференцированных хаотически расположенных клеток, богата капиллярами и имеет слабый соединительнотканый каркас, что и приводит к ВЖК в этой области у новорожденных. Согласно современному взгляду на этиологию ВЖК у новорожденных, факторы развития ВЖК у недоношенных детей подразделяются на 3 патогенетические группы: антенатальные, интранатальные и постнатальные. Среди антенатальных факторов наибольшая роль принадлежит внутриутробной инфекции, особенно вирусной. Кроме того, среди предикторов риска ВЖК у новорожденных большое значение имеют сопутствующие заболевания матери (в первую очередь сердечно-сосудистые и эндокринные) и патологии беременности (угроза прерывания, тяжелый гестоз, плацентарная недостаточность). Интранатальные факторы – отслойка плаценты, стремительные роды, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у матери и т.д. В настоящей статье авторы представляют подробный обзор современной литературы по данному вопросу и данные собственных исследований.

Цель исследования – обзор этапов изучения развития ВЖК перинатального периода, выявление отличительных особенностей этиопатогенеза ВЖК у детей в сравнении с другой перинатальной патологией центральной нервной системы и оценка последствий ВЖК.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты клинико-патогенетического исследования 182 детей, находящихся на реабилитационном лечении в специализированном центре для детей с патологией нервной системы (г. Астана, Республика Казахстан).

Результаты. ВЖК в сравнении с другой перинатальной патологией ЦНС преобладают у недоношенных детей (63,1 % случаев) с гестационным сроком до 34 недель (22,3 % случаев). Перенесенное ВЖК в структуре перинатальной патологии головного мозга приводит к тяжелым последствиям в виде снижения средних показателей реабилитационного потенциала как по анатомическим ограничениям, так и по когнитивным и речевым нарушениям.

Выводы. В результате проведенного исследования были выявлены отличительные особенности этиопатогенеза ВЖК у детей в сравнении с другой перинатальной патологией центральной нервной системы и оценены их последствия.

Ключевые слова: внутрижелудочковые кровоизлияния, перинатальная патология центральной нервной системы, этиопатогенез, поражения мозга у детей, перинатология, новорожденные, структура перинатальных поражений мозга, внутримозговые кровоизлияния у детей, детская патология, антенатальные факторы, интранатальные факторы, постнатальные факторы

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

ETIOPATHOGENIC CHARACTERISTICS OF THE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN THE STRUCTURE OF PERINATAL BRAIN INJURIES: A LITERATURE REVIEW AND THE RESULTS OF OWN RESEARCH

B.M. Glukhov¹, Sh.A. Bulekbaeva², A.K. Baidarbekova^{1, 2}

¹Department of Nervous System Diseases, Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 52 Krasnyy prospect, Novosibirsk 630091, Russia;

²National Children's Rehabilitation Centre, a branch of the Corporate Fund «University Medical Center»; 36 prospekt Turan, Astana 010000, Republic of Kazakhstan

Background. The term «intraventricular hemorrhage of the newborn» was first introduced in the Soviet Union in 1970s. In the first soviet guidelines on pediatric neurology, the intraventricular hemorrhage (IVH) was considered as a complication after birth injury induced by a mechanical trauma to the fetal head due to the choroidal vascular plexus. The first large-scale studies devoted to IVH in children were conducted in the USA in the 1970s after the introduction of ultrasound examination of brain, which is the main instrumental method for IVH diagnostics. In 1978, the specialists manage to explore the germinal matrix of the brain in the fetus and newborn, which is believed to be the main source of IVH in premature newborns. This structure was shown to give rise to brain neuroblasts and glia: this is a capillary-rich area that consists of poorly differentiated randomly arranged cells, and has a soft connective-tissue carcass that can cause IVH in this area in newborns. According to a currently accepted approach, risk factors for IVH are divided into 3 pathogenetic groups: antenatal, intranatal and postnatal. Among the antenatal risk factors, the main role belongs to the prenatal infection, especially viral infection. Besides, mother comorbidities (first of all cardiovascular and endocrine diseases) and pathological pregnancy (threatened abortion, severe gestosis and placental insufficiency) are also considered as important predictors of IVH. The internatal risk factors include placental detachment, precipitate labor, disseminated intravascular coagulation syndrome in mother etc. In this article the authors present a detailed review of currently available data as well as the results of own studies.

Objective: to provide an overview of the stages of the IVH investigation, to identify the main features of the IVH etiopathogenesis comparing to other perinatal disorders of the central nervous system, and to assess the consequences of IVH.

Materials and methods. The study was based on the results of clinical and pathogenetic investigations of 182 children who underwent rehabilitation in the specialized center for children with nervous system disorders (Astana, Republic of Kazakhstan).

Results. In contrast to non-IVH perinatal disorders, the IVH is mostly observed in the premature newborns (63.1 % of cases) with less than 34 weeks of gestational age (22.3 % of cases). The IVH may lead to serious consequences including decreased rehabilitation potential in terms of both anatomical abnormalities and cognitive and speech disorders.

Conclusion. We have identified the main features of IVH etiopathogenesis in children, compared them with the features of other perinatal disorders, and evaluated their consequences.

Key words: intraventricular hemorrhage, perinatal disorders of the central nervous system, etiopathogenesis, brain injuries in children, perinatology, newborns, structure of perinatal brain injury, intracerebral hemorrhage in children, pediatric pathology, antenatal factors, intranatal factors, postnatal factors

Введение

Проблема внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) у новорожденных актуальна в силу своей широкой распространенности среди перинатальных поражений мозга. ВЖК — частая и грозная патология недоношенных детей, приводящая к летальным исходам и развитию широкого спектра психоневрологических расстройств в детском возрасте и напрямую связанная с совершенствованием медицинских методик и пособий по выхаживанию глубоко недоношенных детей.

Термин «ВЖК новорожденности» впервые появился в отечественной медицинской литературе в 70-х годах прошлого века. В первых советских учебниках по детской неврологии авторы относили ВЖК лишь к осложнениям родовой травмы и связывали их с механической травмой головки плода из-за повреждения сосудов хориоидального сплетения. Однако уже тогда, описывая ВЖК у младенцев, Л.О. Бадалян — автор классического руководства по детской невропатологии — отмечал, что у данных детей в анамнезе нередко можно отметить различные виды патологии у матерей при беременности [2].

Первые крупные исследования, направленные на изучение проблемы ВЖК у детей, были проведены в США в 1970-х годах, что, по-видимому, связано с более ранним, чем в России, появлением и внедрением в медицинскую практику в США ультразвукового исследования (УЗИ) головного мозга как основного

инструментального метода диагностики ВЖК у детей. При изучении данных мировой литературы обращает на себя внимание одно из первых исследований ВЖК — работа J.C. Larroche «Анатомические исследования постгеморрагической гидроцефалии в младенчестве», изданная в 1972 г. и посвященная постгеморрагической гидроцефалии у детей. Автор заявляет, что возникновение ВЖК напрямую связано с количеством внутрижелудочковой крови и чаще всего ВЖК происходит в результате прогрессирующего облитерирующего арахноидита, с участием базальных цистерн головного мозга и обструкции отверстий желудочков гематомой [20]. S. Takashima и K. Tanaka в 1978 г. в своей работе одними из первых исследовали герминативный матрикс головного мозга плода и новорожденных детей, являющийся основным источником ВЖК у недоношенных новорожденных, и доказали, что данная структура мозга дает начало мозговым нейробластам и глии: эта область состоит из малодифференцированных хаотически расположенных клеток, богата капиллярами и имеет слабый соединительнотканый каркас, что и приводит к ВЖК в этой области у новорожденных [36]. В 70-е годы и начале 80-х годов прошлого века произошел прорыв в области изучения этиопатогенеза развития и диагностики ВЖК у новорожденных. В связи с бурным внедрением в медицинскую практику метода УЗИ головного мозга многие ученые заинтересовались вопросами диагностирования

данных кровоизлияний у детей. Такие исследователи, как R.W. Leech, J.S. Wigglesworth, G. Hambleton, W. Szymonowicz, V.Y. Yu, K.E. Pape, S. Bennett-Britton, R.J. Thorburn, A.P. Lipscomb, E.O. Reynolds, R.J. Blackwell, D.S. Babcock, B.K. Han и др., используя метод УЗИ головного мозга, занимались изучением этиологии [18, 33, 41, 42], характера и патогенеза внутримозговых кровоизлияний, в том числе ВЖК [15, 16, 21, 26, 27], а также разрабатывали методы их диагностики [17, 34]. Так, W. Szymonowicz и соавт. (1984) доказали точность метода нейросонографии (НСГ) в диагностике ВЖК путем сравнения результатов УЗИ головного мозга у 30 недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г с результатами проведенных анатомических вскрытий. В ходе исследования было выявлено, что по результатам НСГ точный диагноз был поставлен у 92 % детей с ВЖК и у 97 % детей с внутримозговыми кровоизлияниями. УЗИ головного мозга подтвердило диагноз в 63 % случаев для перивентрикулярных кровоизлияний. Кроме того, исследователи обращали внимание на обнаруженную при УЗИ ширину структуры герминативного матрикса головного мозга и доказали, что герминативный матрикс прогрессивно инволюирует с увеличением срока беременности, что ассоциируется со снижением частоты ВЖК в том же гестационном возрасте [22, 23, 35]. L.A. Papile — автор популярной во всем мире классификации ВЖК у детей — в 1978 г. с соавторами одним из первых провел исследование, в которое были включены 50 детей с массой тела при рождении не более 1250 г. В ходе работы, путем изучения УЗИ головного мозга в реальном времени, была оценена временная связь различных перинатальных факторов с возникновением и прогрессированием ВЖК. Были обнаружены следующие предикторы развития ВЖК: обширные подкожные гематомы головы при рождении, низкая масса тела, преждевременные роды, нарушение отношения давления кислорода в крови и дробно вдыхаемого кислорода и гематокрита у детей, болезнь гиалиновых мембран, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), пневмоторакс, гиперкапния, гипоксемия и гипотензия. В данном исследовании с дизайном «случай—контроль» дети с ВЖК, рожденные на 26–28-й неделе беременности, сравнивались с группой детей без ВЖК. Исследование подтвердило, что болезнь гиалиновых мембран, гиперкапния и преждевременные роды приводили к ВЖК в 78 % случаях в исследуемой группе. Аналогичное сравнение новорожденных с ВЖК с теми, кто перенес обширные внутримозговые кровоизлияния, показало, что сочетание 3 факторов — гипотермии, нарушения отношения давления кислорода в крови и дробно вдыхаемого кислорода и обширных подкожных гематом — привело к ВЖК в 90 % случаев всех кровоизлияний. L.A. Papile и соавт. сделали вывод, что профилактика

перинатальной травмы и асфиксии, респираторных заболеваний, особенно болезни гиалиновых мембран, а также стабилизации давления газов крови, кровяного давления и гематокрита в пределах физиологической нормы, скорее всего, будут наиболее эффективными способами предотвращения ВЖК у детей с глубокой степенью недоношенности [28]. В те же годы известные ученые в области перинатальной медицины J.M. Perlman и J.J. Volpe провели серию исследований, посвященных данному вопросу, результаты которых были опубликованы с 1983 по 1987 гг. Данные работы показали, что переход от саморегуляции к пассивной регуляции кровотока у недоношенных детей, по-видимому, является важным шагом к развитию ВЖК. Двумя основными факторами, способствующими развитию ВЖК, они считали потерю мозговой саморегуляции и резкие изменения в мозговом кровотоке и давлении. По мнению J.M. Perlman и J.J. Volpe, здоровые дети, которые родились преждевременно, имеют способность регулировать мозговой кровоток посредством процесса, называемого саморегуляцией. Однако саморегуляция срывается при некоторых обстоятельствах и часто нарушена у глубоко недоношенных детей в связи с недоразвитием легких. Основной вывод из этих исследований: кровоизлияние может произойти в момент дисбаланса пассивной регуляции кровотока и колебаний мозгового кровотока и давления. Кроме того, данные исследования показывают, что в результате десинхронизации механических вдохов со спонтанными вдохами пациента и происходящих колебаний кровяного давления наблюдаются колебания перфузии головного мозга, и развиваются ВЖК. Меры по сокращению колебаний перфузии, направленные на подавление спонтанных вдохов ребенка путем фармакологической мышечной блокады, предотвращают ВЖК. Пациенты без асинхронности между ИВЛ и спонтанными вдохами имели стабильное кровяное давление, стабильную перфузию головного мозга и более низкий уровень кровоизлияний. Подобные экспериментальные модели продемонстрировали связь между быстрым расширением объема последующей ишемии или геморрагического шока и ВЖК [29–32, 38].

История изучения ВЖК у новорожденных в России начинается с 1990-х годов. В то время в результате активного внедрения НСГ в работу перинатологов и детских неврологов появились исследования по определению НСГ-критериев морфофункциональной незрелости головного мозга новорожденных. Проведенные работы позволили сделать следующие выводы: у детей, родившихся на сроке гестации 26–37 нед, определяются полость прозрачной перегородки и полость Верге; в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей отмечаются повышенная экзогенность мозговых структур,

расширение боковых желудочков [7, 9, 13]. В работе А.Г. Антонова «Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния у новорожденных: профилактика их возникновения и прогрессирования» было доказано, что прогностическими критериями развития геморрагических повреждений головного мозга у глубоко недоношенных новорожденных детей являются гипердиастолический и гиперсистолюдиастолический типы мозгового кровотока, характеризующие гиперперфузию; чем более длительна и сильнее выражена гиперперфузия, тем массивнее кровоизлияние; связь церебральной и центральной гемодинамики заключается в том, что гиперперфузия является следствием зависимости мозгового кровотока от сердечного выброса [1]. Последующие годы изучения проблемы ВЖК у детей, вплоть до сегодняшнего дня, характеризуются активными исследованиями не только этиологии и патогенеза развития, но и клинических проявлений и исходов ВЖК. Несмотря на многочисленность научных работ, посвященных данной патологии, факты доказывают сохранение актуальности изучаемого вопроса, связанное с отсутствием эффективных методов профилактики ВЖК, лечения и снижения распространенности неблагоприятных последствий ВЖК не только в нашей стране, но и во всем мире.

Согласно современному взгляду на этиологию ВЖК у новорожденных, факторы развития ВЖК у недоношенных детей подразделяются на 3 патогенетические группы: антенатальные, интранатальные и постнатальные [6]. В настоящее время большинство крупных исследователей в области неонатологии (J.J. Volpe, A.G. Whitelaw, L. S. de Vries и P. Ballabh) высказывают предположение о большей значимости постнатальных факторов, так как в подавляющем большинстве случаев ВЖК является постнатальным феноменом. Среди антенатальных факторов наибольшая роль принадлежит внутриутробной инфекции, особенно вирусной. Кроме того, среди предикторов риска ВЖК у новорожденных большое значение имеют сопутствующие заболевания матери (в первую очередь сердечно-сосудистые и эндокринные) и патологии беременности (угроза прерывания, тяжелый гестоз, плацентарная недостаточность). Интранатальные факторы включают отслойку плаценты, стремительные роды, развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у матери и т.д. [10, 11]. Постнатальные факторы — ИВЛ с высоким положительным давлением на вдохе, массивные внутривенные инфузии гиперосмолярных растворов, большое количество инвазивных исследований, нарушение температурного, влажностного и охранительного режимов. Предполагается сочетанное влияние недоношенности, внутриутробной гипоксии и механических сил в период прохождения плода по родовым путям,

хотя роль последних многими исследователями оспаривается [6, 19, 25, 37, 40]. Инновационные исследования P. Ballabh — профессора педиатрии, клеточной биологии и анатомии Нью-Йоркского медицинского университета, признанного специалиста по проблеме ВЖК у детей — подробно описывают механизмы развития ВЖК [14]. По P. Ballabh, патогенез ВЖК является многофакторным и состоит из следующих основных факторов: хрупкость сосудов герминативного матрикса, нарушения в мозговом кровотоке и расстройства свертывающей системы крови. Установлено, что кровоизлияние из герминативного матрикса у новорожденных в возрасте до 28 недель гестационного возраста локализуется на уровне тела хвостатого ядра, в 28–32 недели — на уровне его головки. Это связано с тем, что остатки зародышевых клеток сохраняются более длительное время вокруг сосудов и поверхности головки хвостатого ядра. Данная анатомическая особенность онтогенеза матрикса объясняет разнообразие клинической картины неврологических расстройств у страдающих ВЖК недоношенных детей различного гестационного возраста при рождении. Клетки герминативного матрикса богаты митохондриями и, следовательно, весьма чувствительны к недостатку кислорода, что объясняет важность гипоксии герминативного матрикса в патогенезе развития ВЖК. Данный факт доказан в последних исследованиях ученых [38, 39]. P. Ballabh и соавт. изучили морфологические свойства и молекулярное строение сосудов герминативного матрикса и выявили механизмы, лежащие в основе его хрупкости: гипоксия герминативного матрикса приводит к снижению уровней факторов роста эндотелия сосудов — VEGF и ангиопоэтина, в то же время на плотность зарождающихся сосудов матрикса влияет недостаточное количество перицитов и белка базальной пластинки — фибронектина. Дефицит глиального фибриллярного кислого белка астроцитов герминативного матрикса является причиной уязвимости этих клеток, что вместе с вышеописанными факторами приводит к хрупкости сосудов герминативного матрикса и повышенному риску кровоизлияний этой области. Вторым важным фактором развития ВЖК у детей, по P. Ballabh, являются нарушения мозгового кровотока.

Современные исследования в отношении патогенеза ВЖК у доношенных детей показывают, что ВЖК у рожденных в срок детей исходят не из герминативного матрикса, который к рождению полностью редуцируется, а из сосудистого сплетения, где также слабо развит соединительнотканый каркас. Во многих случаях ВЖК связывают с форсированным извлечением плода, ротацией головы или затяжными родами в сочетании с асфиксией и гипоксией, которые вызывают повреждение эндотелия, венозную застой, патологическую централизацию кровообращения

и кровоизлияния. Нередко отмечается распространение кровоизлияния в паренхиму мозга [6].

Целью нашего исследования было выявление отличительных особенностей этиопатогенеза ВЖК у детей в сравнении с другой перинатальной патологией центральной нервной системы (ЦНС) и оценка последствий ВЖК.

Материалы и методы

В основу настоящей работы положены результаты клинико-патогенетического исследования 182 детей, находившихся на реабилитационном лечении в специализированном центре для детей с патологией нервной системы. Исследование проводилось на базе психоневрологических отделений Национального центра детской реабилитации (НЦДР) г. Астана Республики Казахстан в период с 2014 по 2016 гг. (директор НЦДР — д. м. н., профессор Ш.А. Булекбаева).

В группу 1 (основная группа, $n = 103$ (56,6 %)) вошли пациенты, перенесшие ВЖК в перинатальном периоде развития. В группу 2 (группа сравнения, $n = 79$ (43,4 %)) вошли пациенты с перинатальной патологией ЦНС в анамнезе, за исключением ВЖК. Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов (амбулаторные карты, выписки из родильных домов и неврологических отделений стационаров) с изучением характеристик акушерского анамнеза, данных неврологического осмотра, дополнительных методов исследования. В ходе работы все пациенты обеих групп были изучены по критериям гестационного возраста, времени развития угрозы прерывания беременности (УПБ), этиопатогенетическим факторам и времени их действия, по показателям и характеристикам реабилитационного потенциала (РП). При изучении гестационного возраста детей к недоношенным детям мы отнесли, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения от 1961 г., детей, родившихся при сроках беременности до полных 37 нед, к доношенным — родившихся при сроках 38–42 нед. Кроме того, группа недоношенных детей была разделена на 3 подгруппы в зависимости от гестационного срока при рождении: до 28 нед, 29–34 недели, 35–37 нед. Для выявления этиологических факторов развития ВЖК у детей в разделенных нами подгруппах мы изучили и сравнили следующие данные: наличие в анамнезе ребенка фактора интранатальной асфиксии (низкие оценки показателей по шкале Апгар при рождении) и таких факторов, как дыхательные нарушения при рождении, потребовавшие применения ИВЛ, интранатальная травма головы, положительные тесты на внутриутробную инфекцию (ВУИ), указания на перенесенную мать во время беременности острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), перенесенную в перинатальном периоде патологическую желтуху с высокими

показателями непрямого билирубина в анализах крови. Для определения степени тяжести развившихся у детей последствий мы использовали понятие РП. Шкала оценки РП была разработана нами в ходе проводимого исследования и внедрена в работу НЦДР. РП является количественным показателем и представляет собой общий процентный показатель ограничения жизнедеятельности пациента, состоящий из процентных показателей ограничений по анатомической сфере, сфере когнитивных и речевых нарушений, а также по ограничению социальной адаптации пациента, и, следовательно, демонстрирующий превалирующую у пациента сферу поражения организма. Выявление РП и использование его в нашей работе позволило объективно рассмотреть развившиеся в результате ВЖК исходы. Все полученные результаты были сравнены между собой и обсуждены, сделаны выводы по проделанной работе.

Для количественных показателей приведены статистические характеристики: среднее квадратическое отклонение (СКО), медиана, минимальные и максимальные значения. Для качественных признаков приведены частоты значений и доли в процентах. Количественные показатели были проверены на соответствие распределения нормальному закону при помощи критерия Шапиро–Уилка. Поскольку почти все показатели имели распределение, не соответствующее нормальному закону, для сравнений применялись непараметрические критерии: для несвязанных выборок — U -критерий Манна–Уитни, для связанных выборок — критерии Фридмана и Уилкоксона. По исходным качественным признакам сравнение было проведено при помощи точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для качественных признаков построены столбчатые диаграммы с частотами значений по группам и измерениям, для количественных показателей приведены графики средних значений и 95 % доверительные интервалы по группам и измерениям. Статистические расчеты были выполнены с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics версии 19 [4, 8].

Среди исследуемых пациентов в обеих группах преобладали мальчики: 54,4 % в группе 1 и 61,2 % в группе 2 ($p = 0,368$). Средний возраст пациентов в группе 1 составил $4,61 \pm 1,30$ года, в группе 2 — $4,3 \pm 1,5$ года ($p = 0,290$), то есть по полу и возрасту группы статистически значимо не различались.

Результаты

При изучении гестационного возраста пациентов нами было выявлено статистически значимое ($p = 0,014$) преобладание доли недоношенных детей в группе пациентов с ВЖК (63,1 против 44,3 % в группе пациентов без ВЖК), что иллюстрирует рис. 1.

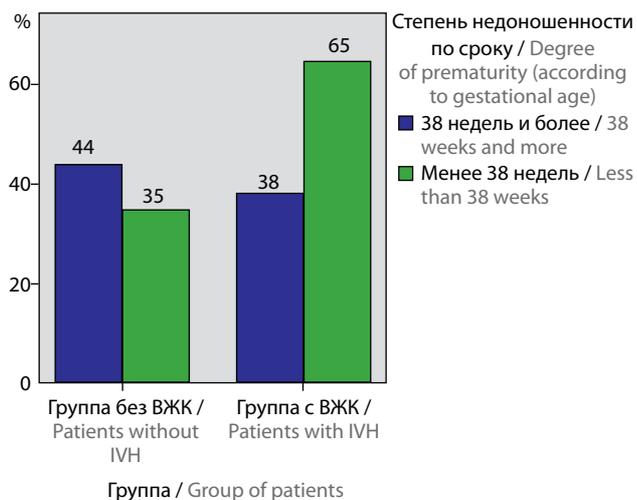


Рис. 1. Распределение пациентов обеих групп на доношенных и недоношенных детей. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
Fig. 1. Distribution of patients in both groups depending on their degree of prematurity (mature and premature). IVH – intraventricular hemorrhage

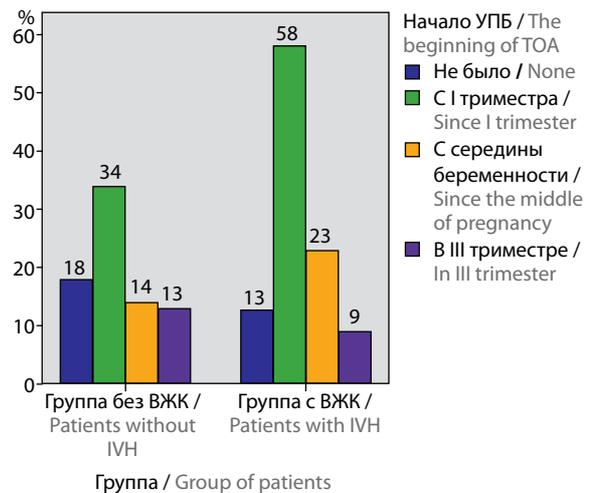


Рис. 3. Течение беременности в группах исследования. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; УПБ – угроза прерывания беременности
Fig. 3. Course of pregnancy in the groups. IVH – intraventricular hemorrhage; TOA – threat of abortion

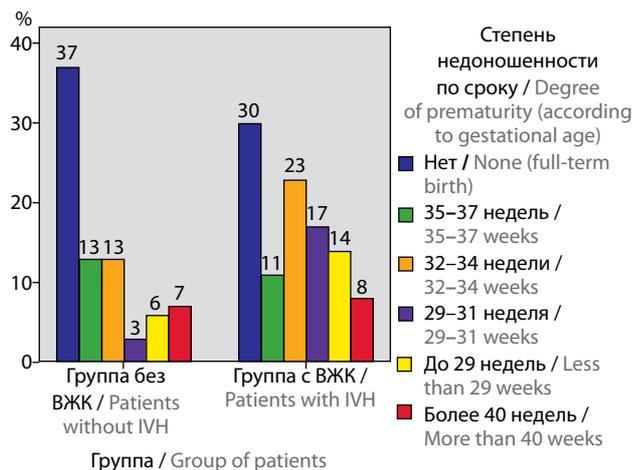


Рис. 2. Распределение пациентов обеих групп в зависимости от гестационного срока при рождении. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
Fig. 2. Distribution of patients in both groups depending on their gestational age at birth. IVH – intraventricular hemorrhage

Кроме того, число недоношенных детей в сроке до 28 нед и 29–34 нед в группе пациентов с ВЖК достоверно ($p = 0,016$) превышало таковые в группе сравнения (13,6–22,3 % в группе пациентов с ВЖК против 7,6–16,5 % в группе пациентов без ВЖК), что подтверждает значимость малого гестационного возраста в развитии ВЖК (рис. 2).

При сравнении времени развития УПБ в группах исследования нами не было выявлено достоверных различий ($p = 0,076$), однако наблюдалась тенденция повышения числа беременностей, протекавших без патологии, и беременностей с УПБ в III триместре в группе пациентов без ВЖК (рис. 3), что характеризует необходимость дальнейшего изучения данного показателя.

При изучении факторов, повлиявших на развитие ВЖК, нами не было установлено значимых отличий при сравнении таких факторов, как инфекция, интранатальная асфиксия, травма головы и действие непрямого билирубина (табл. 1). Однако достоверно выше оказалась в группе пациентов с ВЖК доля пациентов с дыхательными нарушениями, потребовавшими применения ИВЛ (45,6 % случаев против 16,7 % случаев в группе пациентов без ВЖК, $p < 0,001$), что подчеркивает роль данного фактора в патогенезе ВЖК (см. табл. 1).

В последующем мы изучили данные факторы в различные гестационные сроки в группах 1 и 2, а затем сравнили полученные результаты. Так, при изучении влияния фактора инфекции (ОРВИ, ВУИ и их сочетание) в разные гестационные сроки у пациентов обеих групп статистически значимых отличий выявлено не было (табл. 2, 3).

При изучении влияния уровня непрямого билирубина при желтухе в разные гестационные сроки у пациентов обеих групп статистически значимых отличий также не было обнаружено (табл. 4).

В группе пациентов с ВЖК травма головы при рождении статистически значимо чаще отмечалась у доношенных детей (гестационный возраст – более 38 нед), чем у недоношенных: 69,0 против 31,3 % случаев соответственно, $p = 0,009$ (табл. 5).

Таким образом, при сравнении групп 1 и 2 нами было выявлено, что действие факторов наличия инфекции и непрямого билирубина при желтухе в различные гестационные сроки у пациентов обеих групп было статистически равнозначно.

Изучая последствия в группах исследования по уровням РП, мы пришли к выводу, что в группе пациентов с ВЖК статистически значимо

Таблица 1. Факторы развития внутрижелудочковых кровоизлияний в группах исследования

Table 1. Risk factors for intraventricular hemorrhage in the groups

Фактор развития ВЖК и его выраженность Risk factor for IVH and its grade	Группа пациентов Group of patients				Уровень значимости при сравнении групп Significance of the differences	
	Пациенты без ВЖК Patients without IVH		Пациенты с ВЖК Patients with IVH			
	n	%	n	%		
Наличие инфекции Infections	Данные отсутствуют No data	43	54,4	53	51,5	0,245*
	ОРВИ у матери ARVI in mother	21	26,6	23	22,3	
	ВУИ IUI	14	17,7	19	18,4	
	ВУИ и ОРВИ IUI and ARVI	1	1,3	8	7,8	
Шкала Апгар Apgar score	8–10 баллов 8–10 points	28	35,4	23	22,3	0,597**
	6–7 баллов (легкие отклонения) 6–7 points (mild abnormalities)	17	21,5	39	37,9	
	4–5 баллов (средние отклонения) 4–5 points (moderate abnormalities)	18	22,8	24	23,3	
	1–3 балла (грубые отклонения) 1–3 points (severe abnormalities)	16	20,3	17	16,5	
Наличие травмы при рождении Birth injury	Нет None	69	87,3	87	84,5	0,672*
	Травма головы в анамнезе Head trauma in anamnesis	10	12,7	16	15,5	
Наличие желтухи Jaundice	Нет данных о желтухе No evidence of jaundice	66	83,5	80	77,7	0,353*
	Желтуха подтверждена высокими значениями билирубина Jaundice was confirmed by high levels of bilirubin	13	16,5	23	22,3	
Дыхание после рождения Breathing after birth	Самостоятельно Independent	44	56,4	28	27,2	<0,001*
	Находился в кювезе Was in couveuse	21	26,9	28	27,2	
	Находился на ИВЛ Was on ALV	13	16,7	47	45,6	

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ВУИ – внутриутробная инфекция. *Сравнения проведены при помощи точного критерия Фишера; **сравнения проведены при помощи теста Манна–Уитни.

Note. IVH – intraventricular hemorrhage; ALV – artificial lung ventilation; ARVI – acute respiratory viral infection; IUI – intrauterine infection. *Comparison was done using the Fisher's exact test; **comparison was done using the Mann–Whitney test.

($p = 0,035$) преобладали смешанные нарушения (64,1 против 48,1 % случаев в группе пациентов без ВЖК), в то время как в группе пациентов

без ВЖК статистически значимо ($p = 0,016$) преобладали двигательные нарушения (25,3 против 10,7 % случаев в группе пациентов с ВЖК).

Таблица 2. Степень недоношенности и наличие инфекции в группе пациентов с внутрижелудочковыми кровоизлияниями
Table 2. Degree of prematurity and presence of infection in patients with intraventricular hemorrhage

Гестационный возраст пациентов и уровень значимости Gestational age of the patients and significance level		Группа пациентов с ВЖК Patients with IVH							
		Данные отсутствуют No data		ОРВИ у матери ARVI in mother		ВУИ IUI		ВУИ и ОРВИ IUI and ARVI	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Степень недоношенности по сроку Degree of prematurity (according to gestational age)	Нет None (full-term birth)	14	26,4	10	43,5	3	15,8	3	37,5
	35–37 недель 35–37 weeks	5	9,4	3	13,0	2	10,5	1	12,5
	32–34 недели 32–34 weeks	14	26,4	3	13,0	5	26,3	1	12,5
	29–31 неделя 29–31 weeks	9	17,0	2	8,7	4	21,1	2	25,0
	До 29 недель Less than 29 weeks	6	11,3	5	21,7	2	10,5	1	12,5
	Более 40 недель More than 40 weeks	5	9,4	0	0,0	3	15,8	0	0,0
<i>p</i> (точный критерий Фишера) <i>p</i> (Fisher's exact test)		0,644							
Степень недоношенности Degree of prematurity	38 недель и более 38 weeks and more	19	35,8	10	43,5	6	31,6	3	37,5
	Менее 38 недель Less than 38 weeks	34	64,2	13	56,5	13	68,4	5	62,5
<i>p</i> (точный критерий Фишера) <i>p</i> (Fisher's exact test)		0,877							

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ВУИ – внутриутробная инфекция.
Note. IVH – intraventricular hemorrhage; ARVI – acute respiratory viral infection; IUI – intrauterine infection.

В группе без ВЖК общий РП и РП по анатомическим, когнитивным и речевым нарушениям статистически значимо выше, а РП по социальной адаптации статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ВЖК.

Обсуждение

Выявленное в ходе исследования преобладание доли недоношенных детей в группе пациентов с ВЖК (63,1 % против 44,3 % в группе пациентов без ВЖК, *p* = 0,014), а также числа недоношенных детей в гестационном возрасте до 28 нед и 29–34 нед у пациентов с ВЖК (13,6–22,3 % в группе пациентов с ВЖК против 7,6–16,5 % случаев в группе пациентов без ВЖК, *p* = 0,016) согласуется с данными Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, согласно которым частота развития ВЖК у недоношенных детей составляет 60–90 % случаев

[5]. Кроме того, полученные показатели коррелируют с данными мировой литературы о существовании обратной пропорциональной зависимости между частотой развития ВЖК и гестационным возрастом новорожденного [3, 12, 24]. Полученные данные связаны с морфофункциональными особенностями головного мозга детей раннего гестационного возраста, то есть с наличием у плода в субэпендимальной области боковых III и IV желудочков непосредственно над головкой и телом хвостатого ядра особой эмбриональной ткани, имеющей название «герминативный матрикс», из которой и происходят кровоизлияния [6].

Отсутствие в исследовании значимых различий при сравнении таких патологических факторов развития поражений мозга, как инфекция, интранатальная асфиксия, травма и действие непрямого билирубина, мы связываем с равнозначной важностью

Таблица 3. Степень недоношенности и наличие инфекции в группе пациентов без внутрижелудочковых кровоизлияний
Table 3. Degree of prematurity and presence of infection in patients without intraventricular hemorrhage

Гестационный возраст пациентов и уровень значимости Gestational age of the patients and significance level		Группа пациентов без ВЖК Patients without IVH							
		Данные отсутствуют No data		ОРВИ у матери ARVI in mother		ВУИ IUI		ВУИ и ОРВИ IUI and ARVI	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Степень недоношенности по сроку Degree of prematurity (according to gestational age)	Нет None (full-term birth)	21	48,8	10	47,6	5	35,7	1	100,0
	35–37 недель 35–37 weeks	6	14,0	6	28,6	1	7,1	0	0,0
	32–34 недели 32–34 weeks	8	18,6	0	0,0	5	35,7	0	0,0
	29–31 неделя 29–31 weeks	2	4,7	1	4,8	0	0,0	0	0,0
	До 29 недель Less than 29 weeks	4	9,3	1	4,8	1	7,1	0	0,0
	Более 40 недель More than 40 weeks	2	4,7	3	14,3	2	14,3	0	0,0
<i>p</i> (точный критерий Фишера) <i>p</i> (Fisher's exact test)		0,231							
Степень недоношенности Degree of prematurity	38 недель и более 38 weeks and more	23	53,5	13	61,9	7	50,0	1	100,0
	Менее 38 недель Less than 38 weeks	20	46,5	8	38,1	7	50,0	0	0,0
<i>p</i> (точный критерий Фишера) <i>p</i> (Fisher's exact test)		0,858							

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ВУИ – внутриутробная инфекция.
Note. IVH – intraventricular hemorrhage; ARVI – acute respiratory viral infection; IUI – intrauterine infection.

данных факторов в патогенезе как перинатальной патологии в целом, так и ВЖК [24].

Обнаруженное при исследовании достоверное превышение в группе пацентов с ВЖК числа пациентов с дыхательными нарушениями при рождении, потребовавшими применения ИВЛ (45,6 против 16,7 % случаев в группе пациентов без ВЖК, $p < 0,001$), доказывает важность данного фактора в развитии ВЖК, что подтверждают данные мировой литературы [6, 19, 25, 37, 40].

При изучении группы пациентов с ВЖК нами было определено преобладание фактора интранатальной травмы при развитии ВЖК среди доношенных детей в сравнении с недоношенными (69,0 против 31,3 % случаев у недоношенных, $p = 0,009$), что также согласуется с данными современных исследований в отношении патогенеза ВЖК у доношенных детей: ВЖК у детей, рожденных в срок, исходят

не из герминативного матрикса, который к рождению полностью редуцируется, а из сосудистого сплетения, где также слабо развит соединительнотканый каркас. Наличие ВЖК в данных случаях часто связывают с форсированным извлечением плода, ротацией головы или затяжными родами в сочетании с асфиксией и гипоксией, которые вызывают повреждение эндотелия, венозный застой, патологическую централизацию кровообращения и кровоизлияния. Нередко отмечается распространение кровоизлияния на паренхиму мозга [14].

Изучая последствия в группах исследования по уровням РП, мы пришли к выводу, что общий РП в группе пациентов с ВЖК ($50,0 \pm 18,0$ против $57,0 \pm 18,7$ % в группе пациентов без ВЖК, $p = 0,034$), а также РП по анатомическим ($63,0 \pm 22,1$ против $77,0 \pm 17,8$ % в группе пациентов без ВЖК, $p < 0,001$), когнитивным и речевым нарушениям ($43,0 \pm 19,9$ против

Таблица 4. Степень недоношенности и наличие желтухи в группах исследования

Table 4. Degree of prematurity and presence of jaundice in the groups

Гестационный возраст пациентов и уровень значимости Gestational age of the patients and significance level		Группа пациентов без ВЖК Patients without IVH				Группа пациентов с ВЖК Patients with IVH			
		Нет данных о желтухе No evidence of jaundice		Желтуха подтверждена высокими значениями билирубина Jaundice confirmed by high levels of bilirubin		Нет данных о желтухе No evidence of jaundice		Желтуха подтверждена высокими значениями билирубина Jaundice confirmed by high levels of bilirubin	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Степень недоношенности по сроку Degree of prematurity (according to gestational age)	Нет None (full-term birth)	30	45,5	7	53,8	24	30,0	6	26,1
	35–37 недель 35–37 weeks	12	18,2	1	7,7	10	12,5	1	4,3
	32–34 недели 32–34 weeks	9	13,6	4	30,8	15	18,8	8	34,8
	29–31 неделя 29–31 weeks	3	4,5	0	0,0	13	16,3	4	17,4
	До 29 недель Less than 29 weeks	6	9,1	0	0,0	11	13,8	3	13,0
	Более 40 недель More than 40 weeks	6	9,1	1	7,7	7	8,8	1	4,3
<i>p</i> (точный критерий Фишера) <i>p</i> (Fisher's exact test)		0,591				0,672			
Степень недоношенности Degree of prematurity	38 недель и более 38 weeks and more	36	54,5	8	61,5	31	38,8	7	30,4
	Менее 38 недель Less than 38 weeks	30	45,5	5	38,5	49	61,3	16	69,6
<i>p</i> (точный критерий Фишера) <i>p</i> (Fisher's exact test)		0,764				0,625			

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния.
Note. IVH – intraventricular hemorrhage.

52,0 ± 22,2 % в группе пациентов без ВЖК, $p = 0,008$) статистически значимо ниже, и в группе пациентов с ВЖК значимо преобладали тяжелые смешанные нарушения в сравнении с группой пациентов без ВЖК (64,1 против 48,1 % случаев соответственно), что указывает на несомненное ухудшение прогноза детей с перинатальной патологией ЦНС, включающей ВЖК, и доказывает важность проведенного исследования.

Заключение

В результате проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

1) ВЖК в сравнении с другой перинатальной патологией ЦНС преобладают у недоношенных детей

(63,1 % случаев) с гестационным сроком до 34 недель (22,3 % случаев);

2) наряду с равнозначной важностью действия в патогенезе ВЖК таких патологических факторов, как инфекции, интранатальная асфиксия, травма головы при рождении и действие непрямого билирубина, среди новорожденных с ВЖК преобладают дети с дыхательными нарушениями при рождении, потребовавшими применения ИВЛ (45,6 % случаев). Среди доношенных детей с ВЖК в сравнении с недоношенными детьми с ВЖК преобладает фактор интранатальной травмы головы (69,0 % случаев);

3) перенесенные ВЖК в структуре перинатальной патологии головного мозга приводят к тяжелым

Таблица 5. Степень недоношенности и травма головы при рождении в группах исследования

Table 5. Degree of prematurity and presence of head trauma at birth in the groups

Гестационный возраст пациентов и уровень значимости Gestational age of the patients and significance level		Группа пациентов Group of patients							
		Пациенты без ВЖК Patients without IVH				Пациенты с ВЖК Patients with IVH			
		Наличие травмы при рождении Trauma at birth				Наличие травмы при рождении Trauma at birth			
		Нет None		Есть Trauma		Нет None		Есть Trauma	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Степень недоношенности по сроку Degree of prematurity (according to gestational age)	Нет None (full-term birth)	33	47,8	4	40,0	21	24,1	9	56,3
	35–37 недель 35–37 weeks	11	15,9	2	20,0	9	10,3	2	12,5
	32–34 недели 32–34 weeks	11	15,9	2	20,0	21	24,1	2	12,5
	29–31 неделя 29–31 weeks	3	4,3	0	0,0	16	18,4	1	6,3
	До 29 недель Less than 29 weeks	6	8,7	0	0,0	14	16,1	0	0,0
	Более 40 недель More than 40 weeks	5	7,2	2	20,0	6	6,9	2	12,5
<i>p</i> (точный критерий Фишера) <i>p</i> (Fisher's exact test)		0,710				0,065			
Степень недоношенности Degree of prematurity	38 недель и более 38 weeks and more	38	55,1	6	60,0	27	31,0	11	68,8
	Менее 38 недель Less than 38 weeks	31	44,9	4	40,0	60	69,0	5	31,3
<i>p</i> (точный критерий Фишера) <i>p</i> (Fisher's exact test)		1,000				0,009			

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния.
Note. IVH – intraventricular hemorrhage.

последствиям в виде снижения средних показателей реабилитационного потенциала (с $57,0 \pm 18,7$ до $50,0 \pm 18,0$ %) как по анатомическим ограничениям

(с $77,0 \pm 17,8$ до $63,0 \pm 22,1$ %), так и по когнитивным и речевым нарушениям (с $52,0 \pm 22,2$ до $43,0 \pm 19,9$ %).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Антонов А.Г. Пери- и интравентрикулярные кровоизлияния у новорожденных: профилактика их возникновения и прогрессирования. Педиатрия 1996;5:39–42. [Antonov A.G. Periventricular and intraventricular hemorrhage in newborns: prevention of their occurrence and progression. Pediatrics 1996;5:39–42. (In Russ.)].
2. Бадалян Л.О. Детская неврология. М.: Медицина, 1984. С. 311. [Badalyan L.O. Pediatric neurology. Moscow: Meditsina, 1984. P. 311. (In Russ.)].
3. Барашнев Ю.И. Асфиксия как фактор перинатальных церебральных расстройств. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2005. С. 251–339. [Barashnev Yu.I. Asphyxia as a risk factor for perinatal cerebral disorders. Perinatal neurology. Moscow: Triada-X, 2005. Pp. 251–339. (In Russ.)].

4. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Киев: ДиаСофт, 2005. 608 с. [Buu A., Zefel P. SPSS: data processing. Kiev: DiaSoft, 2005. 608 p. (In Russ.)].
5. Ватолин К.В., Веселова А.Н., Грачева Л.В. Протокол нейросонографии и доплерографии сосудов головного мозга. В кн.: Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации. М., 2014. С. 25. [Vatolin K.V., Veselova A.N., Gracheva L.V. The protocol of neurosonography and dopplerography of the brain vessels. In: Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. Principles of medical care: clinical guidelines. Moscow, 2014. P. 25. (In Russ.)].
6. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи: методические рекомендации. Под ред. Н.Н. Володина, С.К. Горелышева, В.Е. Попова. М., 2014. С. 6. [Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. Principles of medical care: clinical guidelines. Eds. by N.N. Volodina, S.K. Gorelyshova, V.E. Popova. Moscow, 2014. P. 6. (In Russ.)].
7. Гаврюшов В.В., Мачинская Е.А., Хрусталева О. П. Диагностические возможности нейросонографии у недоношенных детей. Вестник рентгенографии и радиологии 1987;3:52–7. [Gavryushov V.V., Machinskaya E.A., Khrustaleva O.P. Diagnostic capabilities of neurosonography in premature babies. Vestnik rentgenografii i radiologii = Bulletin of radiography and radiology 1987;3:52–7. (In Russ.)].
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 455 с. [Glanz S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1999. 455 p. (In Russ.)].
9. Ефимов М.С. Клинико-эхографические критерии ранней диагностики перивентрикулярных кровоизлияний у недоношенных детей. Педиатрия 1990;10:52–7. [Efimov M.S. Clinical and sonographic criteria for early diagnosis of periventricular and intraventricular hemorrhage in premature babies. Pediatrics 1990;10:52–7. (In Russ.)].
10. Забарина, Н.А. Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у доношенных и недоношенных новорожденных. Вопросы современной педиатрии 2008;3(5):23–4. [Zabarina N.A. Risk factors for intraventricular hemorrhage in mature and premature babies. Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics 2008;3(5):23–4. (In Russ.)].
11. Ледяйкина, Л.В. Клинические проявления и патоморфологическая картина внутрижелудочковых кровоизлияний гипоксического генеза у новорожденных. Вопросы современной педиатрии 2009;8(2):124–7. [Ledyaikina, L.V. Clinical signs and pathomorphological characteristics of hypoxic intraventricular hemorrhage in newborns. Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics 2009;8(2):124–7. (In Russ.)].
12. Петрухин А.С. Детская неврология. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 63. [Petrukhin A.S. Pediatric neurology. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. P. 63. (In Russ.)].
13. Шанта М., Шуля И., Фагуля И., Малиновски Е. Двухмерная эхоэнцефалография в нейрохирургии. Вопросы нейрохирургии 1988;4:58–9. [Shanta M., Shullya I., Fagulya I., Malinovsky E. Two-dimensional echoencephalography in neurosurgery. Voprosy neurokhirurgii = Problems of neurosurgery 1988;4:58–9. (In Russ.)].
14. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. Pediatr Res 2010;67(1):1–8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176.
15. Cartwright G.W., Culbertson K., Schreiner R.L., Garg B.P. Changes in clinical presentation of term infants with intracranial hemorrhage. Dev Med Child Neurol 1979;21(6):730–7. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1979.tb01694.x.
16. Cole V.A., Durbin G.M., Olafsson A. et al. Pathogenesis of intraventricular hemorrhage in newborn infants. Arch Dis Child 1974;49(9):722–8. DOI: 10.1136/adc.49.9.722.
17. Davies P., Stockdale H., Cooke R.W.I. Ultrasound examination of neonatal heads. Lancet 1979;2(8132):38. DOI: 10.1016/S0140-6736(79)90200-9.
18. Hambleton G., Wigglesworth J.S. Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Arch Dis Child 1976;51(9):651–9. DOI:10.1136/adc.51.9.651.
19. Heuchan A.M., Evans N., Henderson Smart D.J., Simpson J.M. Perinatal risk factors for major intraventricular hemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;86(2):F86–90. DOI: 10.1136/fn.86.2.F86.
20. Larroche J.C. Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy. Anatomical study. Biol Neonate 1972;20(3):287–99. DOI: 10.1159/000240472.
21. Leech R.W., Kohnen P. Subependymal and intraventricular hemorrhages in the newborn. Am J Pathol 1974;77(3):465–75. PMID: 4473900.
22. Lees R.F., Harrison R.B., Sims T.L. Gray scale ultrasonography in the evaluation of hydrocephalus and associated abnormalities in infants. Am J Dis Child 1978;132(4):376–8. DOI: 10.1001/archpedi.1978.02120290048008.
23. Leksell L. Echo-encephalography. I. Detection of intracranial complications following head injury. Acta Chir Scand 1956;110(4):301–15. PMID: 13292078.
24. Miranda P. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in the preterm infant. Minerva Pediatr 2010;62(1):79–89. PMID: 20212401.
25. Osborn D.A., Evans N., Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. Pediatrics 2003;112(1):33–9. PMID: 12837865.
26. Palma P.A., Miner M.E., Morriss F.H. et al. Intraventricular hemorrhage in the neonate born at term. Am J Dis Child 1979;133(9):941–4. DOI: 10.1001/archpedi.1979.02130090069013.
27. Pape K.E., Blackwell R.J., Cusick G. et al. Ultrasound detection of brain damage in preterm infants. Lancet 1979;1(8129):1261–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(79)92227-X.
28. Papile L.A., Burstein J., Burstein R., Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1.500 gm. J Pediatr 1978;92(4):529–34. DOI: 10.1016/S0022-3476(78)80282-0.
29. Perlman J., Thach B. Respiratory origin of fluctuations in arterial blood pressure in premature infants with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1988;81(3):399–403. DOI: 10.1203/00006450-198504000-01504.
30. Perlman J.M., Goodman S., Kreusser K.L., Volpe J.J. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1985;312(21):1353–7. DOI: 10.1056/nejm198505233122104.
31. Perlman J.M., McMenamin J.B., Volpe J.J. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. N Engl J Med 1983;309(4):204–9. DOI: 10.1056/NEJM198307283090402.
32. Perlman J.M., Volpe J.J. Prevention of neonatal intraventricular hemorrhage. Clin Neuropharmacol 1987;10(2):126–42. DOI: 10.1097/00002826-198704000-00003.
33. Reynolds E.O., Taghizadeh A. Improved prognosis of infants mechanically ventilated for hyaline membrane disease. Arch Dis Child 1974;49(7):505–15. DOI: 10.1136/adc.49.7.505.
34. Skolnick M.L., Rosenbaum A.E., Matzuk T. et al. Detection of dilated

- cerebral ventricles in infants: a correlative study between ultrasound and computed tomography. *Radiology* 1979; 131(2):447–51. DOI: 10.1148/131.2.447.
35. Szymonowicz W., Schafler K., Cussen L.J., Yu V.Y. Ultrasound and necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 1984;59(7):637–42. DOI: 10.1136/adc.59.7.637.
36. Takashima S., Tanaka K. Microangiography and vascular permeability of the subependymal matrix in the premature infant. *Can J Neurol Sci* 1978;5(1):45–50. PMID: 647497.
37. Vergani P., Patane L., Doria P. et al. Risk factors for neonatal intraventricular haemorrhage in spontaneous prematurity at 32 weeks gestation or less. *Placenta* 2000;21(4):402–7. DOI: 10.1053/plac.1999.0499.
38. Volpe J.J. Intracranial hemorrhage: germinal matrix hemorrhage. In: *Neurology of the newborn*. 5th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. Pp. 403–463.
39. Volpe J.J. Neonatal intracranial hemorrhage. Pathophysiology, neuropathology and clinical features. *Clin Perinatol* 1977;4(1):77–102. DOI: 10.1056/NEJM197407042910111.
40. Vural M., Yilmaz I., Ilikkan B. et al. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns: risk factors and results from a University Hospital in Istanbul, 8 years after. *Pediatr Int* 2007;9(3):341. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2007.02381.x.
41. Wigglesworth J.S., Davies P.A., Keith I.H., Slade S.A. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant without hyaline membrane disease. *Dis Child* 1977;52(6):447–51. DOI: 10.1136/adc.52.6.447.
42. Wigglesworth J.S., Keith I.H., Girling D.J., Slade S.A. Hyaline membrane disease, alkali and intraventricular hemorrhage. *Arch Dis Child* 1976;51(10):755–62. DOI: 10.1136/adc.51.10.755.

Поступила: 24.12.2016. **Рецензирование:** 21.02.2017. **Принята в печать:** 01.03.2017

Received: 24.12.2016. **Reviewing:** 21.02.2017. **Accepted for publication:** 01.03.2017

Превентивная терапия эпилепсии при туберозном склерозе

А.В. Григорьева, М.Ю. Дорофеева, З.К. Горчханова, В.С. Перминов, Е. Д. Белоусова

Отдел эпилептологии и психоневрологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Контакты: Антонина Васильевна Григорьева ton.grigorjewa2010@yandex.ru

Введение. Раннее выявление эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и превентивная терапия эпилепсии при туберозном склерозе (ТС) способны предотвратить развитие тяжелых форм эпилепсии и вызванных ею нарушений когнитивных функций.

Материалы и методы. В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева проведена превентивная терапия эпилепсии у 17 пациентов с ТС. Диагноз был установлен детям в первые месяцы жизни на основании выявления рабдомиом сердца в сочетании с пятнами гипопигментации, позднее диагноз был подтвержден генетическим исследованием. Антиэпилептические препараты (АЭП) (вигабатрин — у 7 пациентов, вальпроат — у 7 пациентов, леветирацетам — у 2 пациентов) назначали при выявлении эпилептиформной активности на рутинной ЭЭГ (при ежемесячном проведении ЭЭГ-исследования).

Результаты. Превентивная терапия вальпроатом и леветирацетамом оказалась неэффективной: эпилепсия развивалась у 4 из 7 пациентов, получавших вальпроат, и у 1 из 2 пациентов, получавших леветирацетам, у всех из них в дальнейшем была диагностирована задержка психоречевого развития. Из 7 пациентов, которым был профилактически назначен вигабатрин, эпилепсия развивалась в дальнейшем только у 1 пациента, однако его развитие в дальнейшем соответствовало возрастной норме.

Выводы. Несмотря на то, что вигабатрин в РФ не зарегистрирован, именно этот АЭП должен применяться для превентивной терапии эпилепсии при ТС. Такой профилактический подход приводит к более благоприятным долгосрочным результатам в отношении формирования когнитивных функций и психической сферы и значительно улучшает общее качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия, туберозный склероз, дети, вигабатрин, превентивная терапия

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

PREVENTIVE ANTIEPILEPTIC THERAPY IN PATIENTS WITH TUBEROUS SCLEROSIS

A.V. Grigoryeva, M.Yu. Dorofeeva, Z.K. Gorchkhanova, V.S. Perminov, E. D. Belousova

Department of Epileptology and Psychoneurology, Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Y.E Vel'tishev, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya Str., Moscow 125412, Russia

Background. Early detection of epileptiform activity on the electroencephalogram (EEG) and preventive antiepileptic therapy in patients with tuberous sclerosis (TS) help to avoid the development of severe forms of epilepsy as well as cognitive disorders associated with it.

Materials and methods. Seventeen patients with TS underwent preventive antiepileptic treatment in the Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Y.E Vel'tishev. All patients were diagnosed with TS during their first months of life. The diagnosis was based on the detection of cardiac rhabdomyomas and hypopigmentation spots and then confirmed by a genetic test. Antiepileptic drugs (AED) (vigabatrin in 7 patients, valproic acid in 7 patients and levetiracetam in 2 patients) were administered after detection of epileptiform activity in the routine EEG (EEG was performed monthly).

Results. Preventive therapy with valproic acid and levetiracetam was found to be ineffective: 4 out of 7 patients on valproic acid and 1 out of 2 patients on levetiracetam developed epilepsy. All of them were later diagnosed with delayed psychological development and delayed speech development. Among 7 patients receiving vigabatrin, only 1 patient developed epilepsy, but did not have any developmental disorders later.

Conclusion. Despite vigabatrin is not registered in the Russian Federation, it should be used as an agent for preventive antiepileptic therapy in patients with TS. This approach ensures more favorable long-term results in terms of cognitive functions and psychological development, thus, providing a better quality of life.

Key words: epilepsy, tuberous sclerosis, children, vigabatrin, preventive therapy

Введение

Туберозный склероз (ТС) — генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся полисистемным поражением нервной системы, кожи, внутренних

органов, органов зрения, костной и нейроэндокринной систем, для которого характерно образование доброкачественных опухолей во всех органах и тканях. Частота ТС в популяции составляет 1 случай на 10 тыс. населения (у новорожденных — 1 случай на 6 тыс.

новорожденных). Приблизительно в 10–30 % случаев развитие ТС обусловлено мутациями в гене *TSC1* (ОМIM 605284) (ТС 1-го типа, ОМIM #191100), локализованном на 9-й хромосоме в локусе 9q34, который кодирует белок гамартин. Остальные случаи ТС обусловлены мутациями в гене *TSC2* (ОМIM 191092) (ТС 2-го типа, ОМIM #613254), локализованном на 16-й хромосоме в локусе 16p13, кодирующем белок туберин [1]. Основа патогенеза ТС – мутации в генах *TSC1* и *TSC2* с потерей их функций и связанная с мутациями патологическая активация киназы mTOR (mammalian target of rapamycin). Киназа mTOR является ключевым регулятором роста и пролиферации клеток, поэтому при ТС развиваются множественные опухоли (гамартомы) в различных органах, включая головной мозг, глаза, кожу, сердце, почки, печень, легкие, желудочно-кишечный тракт, эндокринную и костную системы [1, 20].

Поражение нервной системы доминирует в клинической картине ТС, и эпилепсия диагностируется у 80–92 % больных. Эпилептические приступы при ТС часто начинаются на 1-м году жизни и в большинстве случаев в первые месяцы, чаще всего в возрасте от 3 до 11 мес. Фокальные пароксизмы предшествуют, сочетаются или эволюционируют в инфантильные спазмы [5]. Инфантильные спазмы – один из наиболее распространенных вариантов судорожных пароксизмов при ТС на 1-м году жизни (встречаются у 20–30 % детей с ТС) [3, 4, 21, 23]. В большинстве случаев инфантильные спазмы трансформируются в симптоматическую фокальную (парциальную) эпилепсию, реже имеет место «промежуточная» трансформация в синдром Леннокса–Гасто и далее в парциальные формы эпилепсий. По данным регистра больных ТС, который ведется в нашем Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева (далее – НИКИ педиатрии), эпилепсия отмечалась у 344 (84,3 %) из 408 пациентов с ТС, синдром Веста – у 74 (21,5 %) пациентов, симптоматическая фокальная эпилепсия – у 223 (64,8 %) пациентов, синдром Леннокса–Гасто – у 2 (0,5 %) пациентов. Эпилепсия была фармакорезистентной у 83 (24,1 %) из 344 пациентов с ТС, интеллектуальные нарушения наблюдались у 152 (37,2 %) пациентов, умственная отсталость была констатирована у 36 (8,8 %) пациентов (умственная отсталость тяжелой степени – у 12 из них).

Многие авторы указывают на наибольший противосудорожный эффект при применении вигабатрина у детей с инфантильными спазмами [6, 10–12, 14, 19]. Вигабатрин является препаратом 1-й линии при инфантильных спазмах и фокальных приступах при ТС и обеспечивает эффективное лечение у 95 % детей с ТС. Механизм, лежащий в основе этого процесса, остается по большей части неизвестным [4–7, 10–12, 24–26]. Высокая эффективность вигабатрина при ТС подтверждает, что эпилептогенез при данном

заболевании связан с повреждением ГАМКергической передачи. Вигабатрин – структурный аналог тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), обеспечивающий противосудорожное действие необратимым ингибированием ГАМК-аминотрансферазы, разлагающей ГАМК. На фоне применения вигабатрина в тканях мозга и спинномозговой жидкости повышается концентрация ГАМК, что вызывает тормозной эффект. Концентрация ГАМК повышается через 2 ч после введения вигабатрина и достигает максимума через 6–8 ч преимущественно в передних отделах головного мозга [9]. Препарат наряду с эверолимусом обладает mTOR-ингибирующим эффектом [27]. Вигабатрин в РФ не зарегистрирован, что ограничивает контингент пациентов, которые могли бы получить его в стартовой терапии. Именно поэтому, по данным нашего регистра, в стартовой терапии эпилепсии при ТС доминировали препараты вальпроевой кислоты – они применялись у 107 (26,2 %) из 408 пациентов. Левитирацетам назначался 26 (6,3 %) пациентам из 408, вигабатрин – 24 (5,8 %), карбамазепин – 21 (5,1 %), топирамат – 13 (3,1 %), окскарбазепин – 7 (1,7 %) пациентам. Примерно в 50 % случаев данные по стартовой терапии отсутствовали.

Хорошо известно, что эпилепсия при ТС определяет прогноз интеллектуального развития пациентов. У пациентов с эпилепсией чаще (в 48 % случаев) встречаются умственная отсталость, нарушения поведения, изменения в цикле «сон – бодрствование», чем у пациентов без эпилепсии [17, 20]. Эпилептические пароксизмы являются одной из главных причин инвалидности, обусловленной в основном нарушениями интеллекта и поведения. К факторам, определяющим резистентность к антиэпилептической терапии, относят дебют в возрасте до 1 года, наличие нескольких типов приступов, высокую частоту приступов, изменение характера приступов с течением заболевания [9]. Ранняя терапия вигабатрином парциальных приступов и патологических изменений на ЭЭГ (эпилептиформные изменения или типичная/атипичная гипсаритмия) предотвращает развитие инфантильных спазмов у детей [8, 22], тем самым предупреждая развитие эпилептической энцефалопатии. Обычно приступы развиваются вскоре после появления эпилептиформной активности, поэтому «окно», в течение которого возможно профилактическое вмешательство, невелико. Существуют данные зарубежных исследований, свидетельствующие о том, что если пациенты 1-го года жизни, еще не страдающие эпилепсией, но уже имеющие эпилептиформные разряды на ЭЭГ, получают превентивную антиэпилептическую терапию, фармакорезистентная эпилепсия у них не развивается и в дальнейшем эти дети не страдают умственной отсталостью [13]. В исследование R. Cusmai и соавт.

(2011) были включены 173 пациента с ТС с началом приступов в возрасте до 12 мес, все пациенты получали терапию вигабатрином и наблюдались в течение 3 лет. Тридцать девять процентов пациентов, которым вигабатрин был назначен сразу после начала приступов, имели нормальный интеллект, у 65 % пациентов была достигнута ремиссия приступов, аутизм диагностирован у 9 % пациентов. Если имела место задержка назначения вигабатрина, в данной группе отсутствовали пациенты с нормальным интеллектом, ремиссия была достигнута у 24 % пациентов, аутизм диагностирован у 52 % пациентов [2]. В открытом исследовании S. Jóźwiak и соавт. (2011) назначение антиэпилептического препарата (АЭП) вигабатрина детям младенческого возраста с мультифокальной активностью на ЭЭГ до начала приступов приводило через 2 года к увеличению числа пациентов без эпилепсии, уменьшению числа пациентов с рефрактерной эпилепсией и нуждающихся в политерапии [13].

Материалы и методы

Несмотря на отсутствие четкого стандарта превентивной терапии судорожных пароксизмов при ТС, многие клиницисты говорят о целесообразности профилактического лечения. В НИКИ педиатрии проведена превентивная терапия эпилепсии у 17 пациентов (9 девочек и 8 мальчиков) с ТС в возрасте от 1 мес до 2 лет. Известно, что ранняя (до начала эпилептических приступов) диагностика ТС затруднена; чаще всего заболевание можно заподозрить у детей, уже имеющих эпилепсию и пятна гипопигментации на коже. В наших случаях превентивной терапии поводом для обращения к врачу служили рабдомиомы сердца (у 16 пациентов), и только родители 1 пациента обратились по поводу пятен гипопигментации без рабдомиом. У 11 пациентов рабдомиомы были выявлены внутриутробно, у 5 пациентов — сразу после рождения. Назначение противосудорожной терапии проводилось сразу после выявления эпилептиформной активности на ЭЭГ, с этой целью рекомендовалось ежемесячное проведение рутинного ЭЭГ-исследования. К моменту начала терапии у части пациентов выявлялись не только фокальные, но и мультифокальные изменения на ЭЭГ, таким образом, процесс эпилептогенеза, вероятно, продолжался по крайней мере 1–2 мес. Наиболее часто эпилептиформная активность выявлялась в возрасте 3–5 мес.

В связи с малой доступностью вигабатрина в РФ в качестве препарата для превентивной терапии применяли также вальпроат и леветирацетам. Выбор препарата для превентивной терапии согласовывали с родителями пациента; у 2 пациентов на назначении леветирацетама настояли родители из-за отсутствия у препарата негативного воздействия на когнитивные функции. В 1 случае по месту жительства была назначена инициальная терапия карбамазепином, но после

консультации в НИКИ педиатрии пациент был переведен на вальпроат. Суточные дозы вальпроата варьировали от 20 до 30 мг/кг, леветирацетама — от 30 до 40 мг/кг. Вигабатрин назначался в стартовой дозе 50 мг/кг/сут с повышением до 100 мг/кг/сут в течение 5 дней. Доза вигабатрина корректировалась в соответствии с данными повторно проведенных ЭЭГ-исследований и наличием или отсутствием нежелательных эффектов. В случае сохранения эпилептиформной активности при проведении превентивной терапии одним АЭП назначалась альтернативная монотерапия.

Результаты

Результаты превентивной терапии приведены в таблице. Для оценки эффективности терапии учитывались факт развития эпилептических приступов (эпилепсии), характер и тяжесть течения эпилепсии и формирование в дальнейшем задержки психоречевого развития.

Если оценивать эффективность превентивной терапии в целом (то есть эффективность терапии любым АЭП), то она достаточно невелика: эпилепсия развилась у 7 (41,2 %) из 17 пациентов. Позитивным представляется тот факт, что только у 1 пациента из получавших превентивную терапию развился синдром Веста, который, как правило, сопровождается регрессом развития ребенка. Следует отметить, что единственным препаратом, действительно предотвращавшим развитие эпилепсии и в дальнейшем задержки интеллектуального развития, был вигабатрин. На фоне применения вигабатрина только у 1 пациента из 7 возникла фокальная эпилепсия, однако в дальнейшем его психоречевое развитие соответствовало норме. В противоположность вигабатрину в группе пациентов, получавших вальпроат, в 4 случаях из 7 отмечено развитие эпилепсии. Во всех 4 случаях диагностирована фокальная эпилепсия с достаточно частыми приступами: ежедневные приступы до 10 раз в сутки — у 1 пациента, сложные фокальные приступы с вторичной генерализацией с частотой 1 раз в месяц — у 1 пациента, и у остальных 2 пациентов — приступы в виде тонического напряжения конечностей с частотой 1–2 раза в сутки. У всех 4 пациентов сформировалась задержка психоречевого развития, и у 2 пациентов — фармакорезистентность эпилепсии.

Ниже мы приводим 2 клинических примера превентивной терапии эпилепсии при ТС с применением разных АЭП (вигабатрин и вальпроат), приведшей к благополучному исходу: у пациентов не сформировалась умственная отсталость.

Клинический случай 1

Пациент Б. К., 6 лет, наблюдается в НИКИ педиатрии с 2011 г. Наследственность по ТС неотягощена. На 38-й неделе гестации при ультразвуковом

Результаты превентивной терапии эпилепсии при туберозном склерозе
Results of preventive antiepileptic therapy in patients with tuberous sclerosis

Препарат и число пациентов, получавших его The drug and the number of patients who received it (n)	Характер изменений на электроэнцефалограмме Type of changes in the electroencephalogram			Эпилепсия (n = 7) Epilepsy (n = 7)	Характер эпилепсии Type of epilepsy		Ремиссия по приступам Remission of seizures	Задержка психоречевого развития Delay speech and mental development
	Фокальная эпилептиформная активность Focal epileptiform activity	Мультифокальная эпилептиформная активность Multifocal epileptiform activity	Замедление Slowing		Синдром Веста West syndrome	Фокальная эпилепсия Focal epilepsy		
Вальпроат Valproic acid (n = 7)	2	1	4	4	0	4	2	4
Вигабатрин Vigabatrin (n = 7)	4	2	1	1	0	1	1	0
Леветирацетам Levetiracetam (n = 2)	1	1	0	1	0	1	0	1
Карбамазепин Carbamazepine (n = 1)	1	0	0	1	1	0	0	1

исследовании (УЗИ) обнаружена рабдомиома сердца. Беременность и роды физиологичные. С рождения – множественные гипопигментные пятна. Консультирован в НИКИ педиатрии в возрасте 1 мес. На основании наличия 2 больших критериев ТС (рабдомиома сердца и 2 гипопигментных пятна размером более 5 мм в поясничной области) и белой пряди волос в теменной области был поставлен диагноз ТС. Диагноз впоследствии был подтвержден обнаружением мутации в гене TSC1 (с. 644delC – спорадический случай). При первичной консультации уже в возрасте 1 мес на рутинной ЭЭГ бодрствования выявлена фокальная эпилептиформная активность в правой височной области (рис. 1).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявила субэндимальные узлы боковых желудочков размером менее 2 мм.

Эпилептические приступы у ребенка отсутствовали. Был назначен препарат вальпроевой кислоты (Конвулекс, капли для приема внутрь) в дозе 150 мг/сут (30 мг/кг/сут). При проведении ЭЭГ в динамике эпилептиформная активность не была обнаружена (ЭЭГ-исследование в дальнейшем повторялось 1 раз в 6 мес) (рис. 2).

Через 3 мес доза препарата была понижена и затем постепенно снижалась (в расчете на 1 кг массы тела)

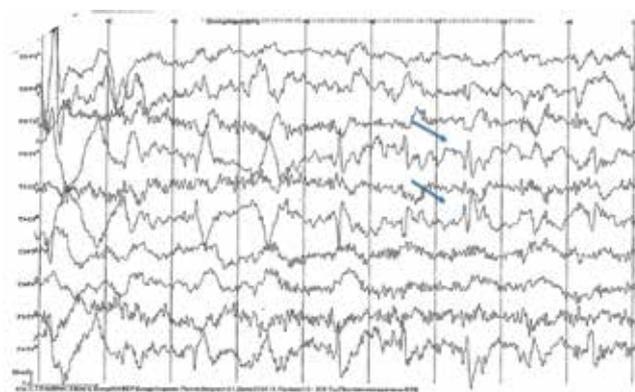


Рис. 1. Пациент Б.К., 1 мес. Фрагмент рутинной электроэнцефалограммы: комплексы острая–медленная волна в правой височной области (показаны стрелками)
Fig. 1. Patient B.K., 1 month. The fragment of routine electroencephalogram: sharp-and-slow wave complexes in the right temporal area (arrows)

по мере роста пациента. Родители пациента боялись отменять препарат, поэтому терапия продолжалась с применением низких доз (9,3 мг/кг/сут) до 4 лет. В 4 года пациенту был проведен видео-ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ) сна и бодрствования, который не выявил эпилептиформных разрядов. Эпилептических приступов не было. Вальпроат был отменен. В течение 2 лет пациент

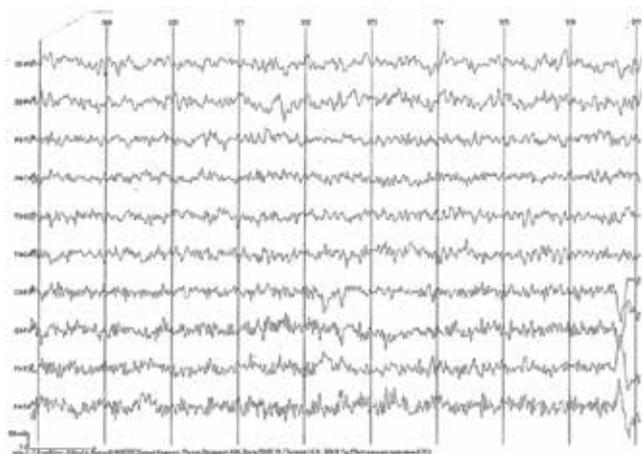


Рис. 2. Пациент Б.К. Фрагмент электроэнцефалограммы, полученной при видео-ЭЭГ-мониторинге бодрствования и сна через 3 месяца после превентивного лечения: норма

Fig. 2. Patient B.K. The fragment of electroencephalogram obtained within the video-EEG monitoring during wakefulness and sleep after 3 months of preventive therapy: within the norm

не получает противосудорожную терапию. ЭЭГ после отмены препарата — норма. Ребенок не отстает в психоречевом развитии, не имеет черт аутизма и значимых поведенческих изменений, посещает детский сад, успешно готовится к школе.

Клинический случай 2

Пациент И.У., 4 года, наблюдается в НИКИ педиатрии с 2013 г. Наследственность по ТС не отягощена. Беременность и роды физиологичные. На 34-й неделе гестации при УЗИ обнаружены множественные рабдомиомы сердца. Множественные гипопигментные пятна на туловище и конечностях появились в возрасте 2 мес. Диагноз ТС был поставлен на основании 3 больших критериев (множественные рабдомиомы сердца, 5 гипопигментных пятен размером более 5 мм на туловище и конечностях и субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы на МРТ головного мозга). В 4 мес при проведении ВЭМ дневного сна и бодрствования выявлено 2 фокуса эпилептиформной активности в правой височной области и левой центрально-височной области (рис. 3).

Был назначен вигабатрин в дозе 750 мг/сут (107 мг/кг/сут). При проведении исследования в динамике эпилептиформная активность не обнаруживалась в течение 3 лет (рис. 4).

В 2 года на фоне острой респираторной вирусной инфекции появились приступы в виде «замираний» продолжительностью от 30 с до 1 мин, завершившиеся глотательными движениями, без постприступной сонливости; в терапию введен леветирацетам в дозе 500 мг/сут. Приступы постепенно прекратились. Многократные ЭЭГ до настоящего времени — без эпилептиформной активности. Несмотря на наличие множества туберов и субэпендимальных

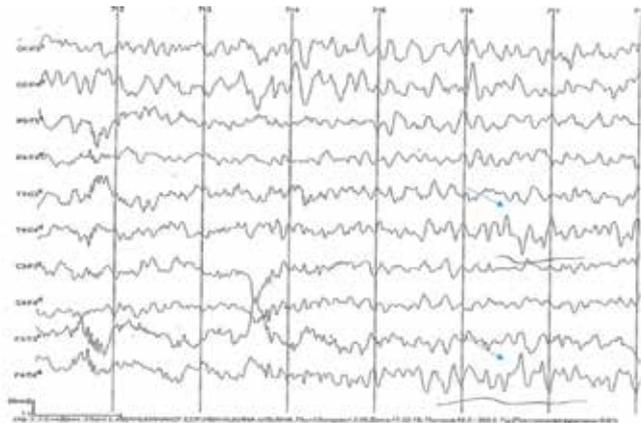


Рис. 3. Пациент И.У., 4 месяца. Фрагмент электроэнцефалограммы, полученной при видео-ЭЭГ-мониторинге бодрствования и сна: регистрируются 2 фокуса эпилептиформной активности — в правой височной области и левой центрально-височной области (показаны стрелками)

Fig. 3. Patient I.U., 4 months. The fragment of electroencephalogram obtained within the video-EEG monitoring during wakefulness and sleep: two focus of epileptiform activity were registered in the right temporal area and left central-temporal area (arrows)

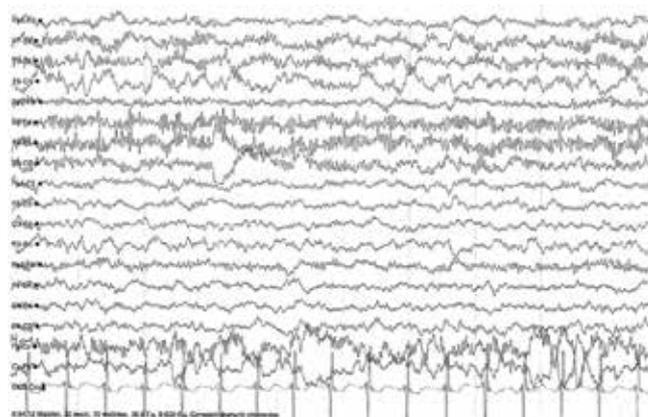


Рис. 4. Пациент И.У. Фрагмент электроэнцефалограммы, полученной через 4 месяца превентивного лечения: норма

Fig. 4. Patient I.U. The fragment of electroencephalogram obtained after 4 months of preventive therapy: within the norm

гигантоклеточных астроцитом, превентивное лечение предотвратило развитие инфантильных спазмов. Эпилепсия началась после 2 лет и не была фармакорезистентной. Приступов нет с декабря 2015 г. Динамический ВЭМ продемонстрировал нормальную ЭЭГ сна и бодрствования. Психоречевое развитие ребенка соответствует возрасту.

Данные наших предварительных исследований наглядно демонстрируют возможности и ограничения превентивной терапии эпилепсии при ТС. Очевидно, что, несмотря на отсутствие регистрации вигабатрина в РФ, именно этот препарат является в данной ситуации оптимальным, и он не подлежит замене другими АЭП. Много в превентивной терапии эпилепсии при ТС остается пока неясным. Например, неизвестно, как долго она должна продолжаться, учитывая

возможное развитие концентрического сужения полей зрения у пациента как побочный эффект вигабатрина.

Выводы

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

1) превентивная терапия является наиболее эффективным методом лечения эпилепсии при ТС, она

предотвращает развитие тяжелых форм эпилепсии и нарушений интеллектуальных функций у детей;

2) показанием к превентивному назначению антиэпилептической терапии является наличие эпилептиформной активности на ЭЭГ у ребенка с верифицированным диагнозом ТС;

3) в превентивной терапии эпилепсии при ТС должен применяться вигабатрин, назначение других АЭП малоэффективно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д., Дорофеева М.Ю., Пивоварова А.М., Катыева О.В. Диагностика туберозного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(5):46–51. [Belousiva E.D., Dorofeeva M.Yu., Pivovarova A.M., Katysheva O.V. Diagnosis of tuberous sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(5):46–51. (In Russ.)].
2. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011;22(4):735–9.
3. Curatolo P., Seri S. Seizures. In: *Tuberous sclerosis complex. From basic science to clinical phenotypes*. Ed. by P. Curatolo. London: Mac Keith Press, 2003. Pp. 47–76.
4. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *Review article. N Engl J Med* 2006;355(13):1345–55. DOI: 10.1056/NEJMr055323.
5. Curatolo P., Bombardieri R., Verdecchia M., Cerminara C. Epileptic manifestations in tuberous sclerosis. In: *Neurocutaneous syndromes in children*. Eds. by P. Curatolo, D. Riva. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2006. Pp. 91–100.
6. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23(7):649–53. PMID: 11701271.
7. Calcagnotto M.E., Paredes M.F. et al. Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *J Neurosci* 2005;25(42):9649–57. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2687-05.2005
8. Camposano S.E., Major P. et al. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile. *Epilepsia* 2008;49(7):1186–91. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01589.x.
9. Destuynder R., Menget A., Fromentin C. et al. Bourneville tuberous sclerosis manifested by prenatal finding of intracardiac tumors. *Pediatric* 1992;47(4):279–84. PMID: 1329012.
10. Hancock E., Osborne J.P., Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev* 2001;23(7):624–34. PMID: 11701267.
11. Hunt A. Psychiatric and psychological aspects. In: *Tuberous sclerosis*. Eds. by M. Gomes, J. Sampson, V. Whittemore. New York; Oxford: Oxford University Press, 1999. Pp. 47–62.
12. Jambaque I., Chiron C., Dumas C. et al. Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Res* 2000;38(2–3):151–60. PMID: 10642043.
13. Józwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakieła D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15(5):424–31. DOI: 10.1016/j.ejpn.2011.03.010.
14. Karvelas G., Lortie A. et al. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms. *Seizure* 2009;18(3):197–201. DOI: 10.1016/j.seizure.2008.09.006.
15. Krueger D.A., Northrup H. Presented at: American Epilepsy Society Annual Meeting, Nov 30–Dec 4, 2012. San Diego, CA.
16. Napolioni V., Moavero R., Curatolo P. Recent advances in neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2009;31(2):104–13. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.09.013.
17. Osborne J. P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:125–8. PMID: 2039137.
18. Osborne J.P., O'Callaghan F.J.K. The management of tuberous sclerosis. *Curr Paediatr* 2003;13:365–70.
19. Parisi H., Bombardieri R., Curatolo P. Current role of vigabatrin in infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11(6):331–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.03.010.
20. Roach E.S., Di Mario F.J., Kandt R.S., Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. *J Child Neurol* 1999;14(6):401–7. DOI: 10.1177/088307389901400610.
21. Roach E.S., Sparagana S.P. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19(9):643–9. DOI: 10.1177/08830738040190090301.
22. Riikonen R.S. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(1):13–8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.004.
23. Curatolo P. Tuberous sclerosis. In: *Infantile spasms and West syndrome*. Eds. by O. Dulac, H.T. Chugani, B. Dalla Bernardina. London: W.B. Saunders Company Ltd., 1994. Pp. 192–202.
24. Tong X., O'Connell M.T. et al. Vigabatrin and GABA concentration interrelationship in rat extracellular fluid (YAB) from frontal cortex and hippocampus. *Epilepsia* 2000;41(7):95.
25. Thiele E.A., Weiner H.I. Epilepsy in TSC. In: *Tuberous sclerosis complex. Genes, clinical features and therapeutics*. Eds. by D.J. Kwiatkowski, V.H. Whittemore, E.A. Thiele. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2010. Pp. 187–210.
26. Yancock E., Osborne J.P., Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev* 2001;23(7):624–34. PMID: 11701267.
27. Zhang B., McDaniel S.S., Rensing N.R., Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One* 2013;8(2):e57445. DOI: 10.1371/journal.pone.0057445.

Поступила: 5.04.2017. Рецензирование: 15.05.2017. Принята в печать: 07.06.2017

Received: 5.04.2017. Reviewing: 15.05.2017. Accepted for publication: 07.06.2017

Циркадные нарушения сна у школьников старших классов сельскохозяйственного района Сибири

К.А. Газенкамф¹, Р.К. Омеленчук², В.Н. Емельянова², Н.А. Шнайдер¹,

А.Н. Алексеева³, О.В. Алексеева¹, А.Д. Казанцев¹, Э.П. Фадеева¹, Д.В. Дмитренко¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²МБОУ Средняя общеобразовательная школа № 4; Россия, 663740 Красноярский край, Абанский р-н, пос. Абан, ул. 1-го Мая, 101;

³МБОУ Средняя общеобразовательная школа № 144; Россия, 660132 Красноярск, ул. 40 лет Победы, 24

Контакты: Кирилл Александрович Газенкамф Hassenkampf@mail.ru

Введение. Сон является важным элементом здорового образа жизни, оказывающим влияние на все аспекты жизни человека. Формирование режима «сон–бодрствование» связано с другими физиологическими процессами в организме человека. Нарушения сна могут приводить к развитию различных соматических и психологических патологических состояний. У учащихся (школьники, студенты) нарушения сна могут приводить к снижению памяти, повышению тревожности и утомляемости. В совокупности эти факторы становятся причиной снижения успеваемости и ухудшения освоения учебной программы. Приводит к нарушениям сна могут различные внешние и внутренние факторы: стрессы, большая физическая и эмоциональная нагрузка, искусственное освещение на улице, избыточная активность в ночное время суток (работа в ночные смены, подготовка домашних заданий и др.). Школьники сельской местности тоже страдают нарушениями сна. Большинство школьников сельской местности не удовлетворены качеством ночного сна, спят менее 8 ч в сутки и отмечают дневную сонливость.

Цель исследования – оценка нарушений циркадных ритмов сна у школьников старших классов, проживающих в сельской местности. **Материалы и методы.** Проанализированы 67 анкет учащихся 10-х классов школ Абанского района Красноярского края. Для оценки дневной сонливости, продолжительности и качества сна использовались анкета Child Sleep Questionnaire и шкала оценки сонливости по Epworth.

Результаты. Нарушения ночного сна зарегистрированы у 52 % учащихся 10-х классов.

Выводы. Выявленные нарушения сна у школьников могут нанести серьезный вред их здоровью и вызвать развитие более тяжелых состояний в будущем.

Ключевые слова: сон, циркадные ритмы, школьники, сельская местность

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

CIRCADIAN SLEEP DISORDERS IN SCHOOLCHILDREN OF COUNTRYSIDE SIBERIA

K.A. Gazenkampf¹, R.K. Omelenchuk², V.N. Emelyanova², N.A. Shnyder¹,

A.N. Alekseeva³, O.V. Alekseeva¹, A.D. Kazantsev¹, E.P. Fadeeva¹, D.V. Dmitrenko¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia;

1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Secondary school No. 4; 101 1st of May Str., Aban settlement, Abansky District, Krasnoyarsk Region 663740, Russia;

³Secondary school No. 144; 24 40 years of Victory Str., Krasnoyarsk 660132, Russia

Background. Sleep is an important part of a healthy lifestyle, affecting all aspects of human life. Formation of the sleep–wake regime is associated with other physiological processes in the human body. Sleep disorders can lead to the development of various physical and psychological disorders. In schoolchildren and students sleep disorders can lead to memory loss, increase in anxiety and fatigue. Taken together, these factors can lead to lower performance. A variety of internal and external factors can lead to disruption of sleep: stress, much physical and emotional strain, artificial light in the streets, excessive activity of a person during the night (night work, homework etc.). Schoolchildren, living in rural areas, also suffer from sleep disorders. Most of the schoolchildren of countryside are not satisfied with the quality of nocturnal sleep, sleep at least 8 hours a day and notice daytime sleepiness.

Objective: to estimate derangements of circadian rhythms of a sleep at schoolchildren of the senior classes, living in countryside.

Materials and methods. 67 questionnaires of schoolchildren of the 10th grades of schools of the Abansky District of the Krasnoyarsk Region were analyzed. To estimate the daytime sleepiness, duration and quality of sleep there were used the Child Sleep Questionnaire and the Epworth Sleepiness Scale.

Results. A derangements of nocturnal sleep were registered in 52 % of schoolchildren of the 10th grades.

Conclusion. Identified sleep disorders in schoolchildren can cause serious damage to their health and cause the development of a serious disorders in the future.

Key words: sleep, circadian rhythms, schoolchildren, countryside

Введение

Циркадными ритмами называют циклические колебания интенсивности различных биологических процессов, связанные с циклическим характером изменений окружающей среды, смены дня и ночи [2]. Циркадная периодичность человека (или так называемые биологические часы) составляет приблизительно 24,2 ч и постоянно подстраивается, ориентируясь на изменения цикла свет/темнота, который является главным регулятором биологических часов человека. Циркадные ритмы контролируют режим «сон–бодрствование» и активность всех систем организма. В результате нарушений режима «сон–бодрствование» (позднее засыпание, раннее пробуждение, уменьшение продолжительности сна) происходит нарастание эмоциональных проблем, которые, в свою очередь, вызывают нарушение способности организма сопротивляться внешним воздействиям и заболеваниям, что усиливает нарушения сна. Формируется порочный круг [4]. Темп жизни современного общества изобилует факторами риска нарушения сна: искусственное освещение на улице и дома, работа в ночную смену, частые поездки со сменой часовых поясов, психологические стрессы и обилие информации. Наиболее частые причины нарушения циркадного ритма и режима «сон–бодрствование» – активность человека и избыточная световая стимуляция в ночное время [3]. Школьникам старших классов требуется в среднем 8–9 ч сна в сутки. Недостаточный сон усиливает дневную сонливость, утомляемость, вялость и раздражительность, способствует снижению способности воспринимать и запоминать информацию. Помимо физиологических изменений в организме, характерных для подросткового периода, к нарушению сна также могут привести следующие факторы: неправильный режим дня, чрезмерная умственная, эмоциональная и физическая нагрузка, неправильное питание, общение в социальных сетях допоздна и другие причины [5]. Основные проблемы со сном у школьников старших классов, проживающих в городской местности, связаны с нарушением гигиены сна и режима «сон–бодрствование»; в более чем половине случаев эти проблемы проявляются в снижении качества сна и высоком уровне дневной сонливости [1].

Целью настоящего исследования была оценка нарушений циркадных ритмов сна у школьников старших классов, проживающих в сельской местности.

Материалы и методы

Исследование проведено в рамках комплексного обследования по направлению «Циркадные нарушения сна у школьников старших классов». Анкетирование проведено анонимно, респонденты не получали вознаграждение за участие в исследовании. Проанализировано 67 анкет учащихся 10-х классов школ

Абанского района Красноярского края. Для оценки дневной сонливости, продолжительности и качества сна использовали анкету Child Sleep Questionnaire детского национального медицинского центра г. Вашингтона (2006) и шкалу оценки сонливости по Epworth [6]. Анкеты были модифицированы нами для оценки средней успеваемости учащихся, их загруженности в школе и на дополнительных занятиях, продолжительности их общения в социальных сетях.

Статистическая обработка базы данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версии 7.0 (StatSoft, США). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартной ошибки. Вид распределения определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные для вариационных рядов с непараметрическим распределением представлены в виде медианы и процентилей (Me [Q25; Q75]). Для сравнения долей использовали двусторонний критерий Фишера при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведено анкетирование 67 школьников в возрасте от 15 до 18 лет (средний возраст – 16,4 года, медиана возраста – 16 [16; 17] лет), в том числе 49 (73 %) девушек и 18 (27 %) юношей.

Тридцать пять (52 %) из 67 респондентов были не удовлетворены качеством сна. Продолжительность нарушений сна варьировала от 2 недель до 14 лет. Основная проблема качества сна – недостаточное время для ночного сна (41 % (15/37) респондентов). Средняя продолжительность ночного сна в будние дни составила 7 ч 11 мин, Me – 7 [6; 8] ч; в выходные дни – 9 ч 24 мин, Me – 9,5 [8,5; 10,0] ч. Большинство (87 %) респондентов спят в будние дни менее 8 ч в сутки. После полуночи в будние дни ложатся спать 12 % респондентов, в выходные дни – 47 % респондентов.

У большинства (77 %) респондентов есть условия для качественного сна дома, включая отдельную комнату для сна. Просыпаются по сигналу будильника 57 % респондентов, в 22 % случаев школьников будят родители (40 % (6/15) этих школьников отметили, что родителям приходится будить их несколько раз), 21 % респондентов просыпаются самостоятельно.

Школьникам было предложено самостоятельно выбрать для себя предпочтительный график смены сна и бодрствования. График «ложиться спать рано и рано вставать» предпочли лишь 28 % респондентов, 30 % респондентов выбрали график «ложиться спать поздно и поздно вставать», у 42 % респондентов не было предпочтений.

Среднее время пробуждения составило 12 мин, Me – 10 [4; 15] мин. Среднее время засыпания составило 42 мин, Me – 20 [15; 50] мин. Дневную сиесту

соблюдали 30 % респондентов с вариабельностью продолжительности дневного сна от 1 до 4 ч.

На страх не заснуть жаловались 13 % респондентов, на трудности засыпания – 31 %, на беспокойный сон – 26 %, на ранние пробуждения – 28 %, на сон, не приносящий отдыха, – 28 % респондентов. Просыпались среди ночи 37 % респондентов. Отмечали наличие тревожных мыслей при засыпании 51 % респондентов.

Нарушения дыхания во сне встречались реже: храп – у 15 % респондентов, всхрапывание – у 6 %, остановки дыхания во сне – у 3 % респондентов. Большинство школьников после пробуждения чувствовали себя вялыми и отмечали дневную сонливость (74 % респондентов), повышенную утомляемость при обычных физических и умственных нагрузках (25 %), сниженное настроение (49 %), раздражительность (29 %), тревожность (10 %), затруднение усвоения школьной программы (25 %), снижение памяти (13 %), головные боли (16 %).

В спальне у 36 % респондентов имеется телевизор, видео-приставки – у 18 %, персональный компьютер (ПК) – у 61 %, возможность использования Интернета с помощью ПК и/или мобильного телефона (смартфона) – у 61 % респондентов. На выполнение домашнего задания у участников исследования уходит в среднем 2 ч 35 мин, Ме – 2 [1,5; 3,5] ч, а на пользование Интернетом больше – в среднем 3 ч 45 мин, Ме – 3 [2; 5] ч. Большинство (74 %) респондентов дополнительно посещают спортивные (48 %) и танцевальные (42 %) занятия, 10 % респондентов совмещают танцевальные и спортивные секции.

Употребляют тонизирующие напитки или шоколад в больших количествах 72 % респондентов. В табакокурении сознались 9 % респондентов, стаж

курильщика варьировал от 2 месяцев до 9,5 лет; алкоголь употребляли 14 % респондентов.

Средний балл по шкале оценки дневной сонливости по Epworth составил 5,23 балла, Ме – 5 [3; 7] баллов, что соответствует отсутствию дневной сонливости. Средний балл успеваемости составил 3,84 балла, Ме – 4 [3; 4] балла. Из общей выборки выделены 2 группы: 1-я группа учеников – со средним баллом ниже 4, 2-я группа учеников – отличники. При успеваемости ниже 4 баллов продолжительность ночного сна в будние дни составляла менее 8 ч в сутки у 92 % (17/18) респондентов, до полуночи в будние дни ложились спать 78 % (15/17) респондентов. У отличников продолжительность ночного сна в будние дни составляла менее 8 ч в сутки у 88 % (7/8) респондентов, до полуночи в будние дни ложились спать 88 % (7/8) респондентов. Дневная сонливость в 1-й группе отмечена у 76 % (13/17) респондентов, во 2-й группе – у 50 % (4/8) респондентов; раздражительность в 1-й группе была отмечена у 47 % (8/17) респондентов, во 2-й группе – у 25 % (2/8) респондентов. Школьники со средним баллом ниже 4 считали, что не справляются со школьной программой, в 12 % случаев, а отличники – в 25 % случаев.

Выводы

Таким образом, в нашем исследовании нарушения ночного сна зарегистрированы у 52 % школьников старших классов. Большинство (87 %) школьников спят менее 8 ч в сутки, не соблюдают гигиену сна и режим чередования сна и бодрствования. Такие школьники имеют больший риск развития психоэмоциональных расстройств, которые могут провоцироваться нарушениями ночного сна, и это способно нанести серьезный ущерб здоровью подрастающего поколения россиян.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеева А.Н., Жданова В.Н., Шнайдер Н.А., Газенкамф К.А. Циркадные нарушения сна у школьников старших классов крупного промышленного города Сибири. Международный студенческий научный вестник 2016;4:713–16. [Alekseeva A.N., Zhdanova V.N., Shnyder N.A., Gazenkampf K.A. Circadian sleep disorders in schoolchildren of the senior classes of a large industrial city of Siberia. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik = International student scientific bulletin 2016;4:713–16. (In Russ.)].
2. Алехина Н.Д., Балнокин Ю.В., Гавриленко В.Ф. и др. Физиология растений. М.: Академия, 2005. 640 с. [Alekhina N.D., Balnokin Yu.V., Gavrilenko V.F. et al. Plant physiology. Moscow: Akademiya, 2005. 640 p. (In Russ.)].
3. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла «бодрствование–сон». М.: Бином, 2014. С. 242. [Kovalzon V.M. Fundamentals of sleep medicine. Physiology and neurochemistry of the sleep–wake cycle. Moscow: Binom, 2014. P. 242. (In Russ.)].
4. Abbott S.M., Reid K.J., Zee P.C. Circadian rhythm sleep–wake disorders. Psychiatr Clin North Am 2015;38(4):805–23. DOI: 10.1016/j.psc.2015.07.012.
5. Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S. et al. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep–wake disorders: advanced sleep–wake phase disorder (ASWPD). J Clin Sleep Med 2015;11(10):1199–236. DOI: 10.5664/jcsm.5100.
6. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14(6):540–5. PMID: 1798888.

Поступила: 26.01.2017. Рецензирование: 15.03.2017. Принята в печать: 15.05.2017

Received: 26.01.2017. Reviewing: 15.03.2017. Accepted for publication: 15.05.2017

Электроэнцефалографические изменения и прогноз развития эпилепсии при синдроме обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ): обзор литературы

М.Ю. Бобылова¹, А.Ю. Захарова², С.П. Хомякова²

¹ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;
Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9;

²ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»;
Россия, 117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) — острое и обычно полностью обратимое состояние, характеризующееся быстрым началом, судорожным синдромом, нарушением сознания, головной болью, нарушением зрения, тошнотой или рвотой, транзиторным появлением очаговых неврологических симптомов, повышением артериального давления. У пациентов с СОЗЛ магнитно-резонансная томография выявляет изменения в белом веществе головного мозга, преимущественно затылочно-височно-теменных областей. Предрасполагающими факторами к развитию СОЗЛ служат подъем артериального давления или тяжелые метаболические нарушения. У большинства пациентов в остром периоде СОЗЛ наблюдаются генерализованные тонико-клонические или фокальные приступы и эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, однако эпилепсия после перенесенного эпизода не формируется.

Ключевые слова: синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии у детей, электроэнцефалограмма, видео-ЭЭГ-мониторинг, магнитно-резонансная томография

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHANGES AND PROGNOSIS FOR THE DEVELOPMENT OF EPILEPSY IN PATIENTS WITH POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME (PRES): LITERATURE REVIEW

M. Yu. Bobylova¹, A. Yu. Zakharova², S. P. Khomyakova²

¹Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina Str., Moscow 119579, Russia;

²D. Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology;
1 Samory Mashela Str., 117997 Moscow, Russia

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is an acute and usually reversible condition characterized by a rapid onset, convulsive syndrome, impaired consciousness, headache, visual impairment, nausea or vomiting, transient focal neurological signs, and arterial hypertension. Patients with PRES have changes in the white matter of the brain detected using magnetic resonance imaging; these changes are predominantly located in the occipital-temporal-parietal area. Increased blood pressure and severe metabolic disorders are the risk factors for PRES. Most of the patients have generalized tonic-clonic or focal seizures and epileptiform activity on the electroencephalogram during the acute period of PRES, but they do not develop epilepsy after this episode.

Key words: posterior reversible encephalopathy syndrome in children, electroencephalogram, video-EEG monitoring, magnetic resonance imaging

Определение. Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии (СОЗЛ) — редкий клинико-радиологический синдром, представляющий собой острую энцефалопатию, характеризующуюся быстрым началом (клиника развивается остро и нарастает в течение 12–48 ч), судорожным синдромом, нарушением сознания, головной болью, нарушением зрения, тошнотой или рвотой, очаговыми неврологическими симптомами, повышением артериального давления (АД). Изменения при нейровизуализации часто симметричны

и преимущественно располагаются в заднем белом веществе головного мозга. Для СОЗЛ характерна полная обратимость изменений. Время проведения повторной нейровизуализации для определения выздоровления пациента точно не установлено. Разрешение отека по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) может происходить от нескольких дней до нескольких недель [2].

Терминология. Впервые синдром был описан J. Hinchey и соавт. в 1996 г. под названием «posterior

reversible encephalopathy syndrome» (PRES) при анализе изменений на МРТ у пациентов с острой энцефалопатией [15]. В русскоязычной литературе употребляется перевод аббревиатуры: СОЗЛ [1].

Синонимы: PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome), задняя обратимая лейкоэнцефалопатия, острая гипертоническая энцефалопатия, обратимый задний церебральный отек, обратимый затылочно-теменной синдром.

Эпидемиология. Точная распространенность СОЗЛ неизвестна [4, 7, 8, 18, 19, 12]. СОЗЛ описан у пациентов различных возрастных групп (4–90 лет), в большинстве случаев – у людей молодого и среднего возраста (39–47 лет). Встречается несколько чаще у женщин. По статистике 35–40 % пациентов с СОЗЛ нуждаются в искусственной вентиляции легких в течение 3–7 дней. Нередко развивается эпилептический статус. Средняя продолжительность пребывания в стационаре – 20 дней [3]. Статистических данных о распространенности СОЗЛ у детей нет ввиду его редкости.

Этиология. Развитию СОЗЛ предшествуют подъем АД (однако описаны пациенты с нормальным или умеренно повышенным АД) или тяжелые метаболические нарушения (табл. 1).

Патогенез. Независимо от причины развития, в основе патогенеза СОЗЛ лежит церебральный вазогенный отек на границах сосудистых бассейнов. На сегодняшний день предложены 3 гипотезы, объясняющие происхождение отека:

- 1) развитие церебральной вазоконстрикции с последующим инфарктом мозга;
- 2) недостаточность мозговой ауторегуляции с последующим развитием вазогенного отека;
- 3) повреждение эндотелия с нарушением гематоэнцефалического барьера [1, 2].

Структурные изменения при СОЗЛ. Отек распространяется по границам сосудистых бассейнов и может приводить к гидроцефалии и сдавлению ствола головного мозга. Повреждается как кора, так и субкортикальное белое вещество. Варианты поражения коры: затылочно-теменное, верхняя лобная борозда,

Таблица 1. Предрасполагающие факторы к развитию синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии

Table 1. Predisposing factors of posterior reversible encephalopathy syndrome

Острые и хронические состояния Acute and chronic conditions	Лекарственные препараты Drugs
<ul style="list-style-type: none"> • Преэклампсия и эклампсия Preeclampsia and eclampsia • Заболевания почек, острая и хроническая почечная недостаточность Renal diseases, acute and chronic renal failure • Гемолитико-уремический синдром Hemolytic-uremic syndrome • Острая артериальная гипертензия Acute arterial hypertension • Тромбоцитопеническая пурпура Thrombocytopenic purpura • Сепсис и тяжело протекающие инфекции Sepsis and severe infections • Системные аутоиммунные заболевания Systemic autoimmune diseases • Феохромоцитомы Pheochromocytoma • Порфирия Porphyria • Массивные гемотрансфузии Massive blood transfusions • Несахарный диабет Diabetes insipidus • Лекарственно-индуцированный гепаторенальный синдром Drug-induced hepatorenal syndrome • Гиповолемический шок Hypovolemic shock • Тяжелые нарушения водно-электролитного баланса Severe water – electrolyte imbalance • Последствия химиотерапии и трансплантации органов Effects of chemotherapy and organ transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> • Циклоспорин А Cyclosporine A • Винкристин Vincristine • Такролимус Tacrolimus • Цисплатин Cisplatin • Интерферон альфа Interferon alfa • Антиретровирусные препараты Antiretroviral drugs • Эритропоэтин Erythropoietin • Большие дозы кортикостероидов High doses of corticosteroids • Внутривенный иммуноглобулин Intravenous immunoglobulin • Передозировка парацетамола Paracetamol overdose • Стимуляторы, повышающие артериальное давление (эфедрин, спайсы, кокаин, амфетамины, кофеин) Stimulants that increase blood pressure (ephedrine, spice, cocaine, amphetamines, caffeine)

гемиполушарное [24]. Поражение может быть латеральным, медиальным и гемисферным. Отмечаются симметричные, асимметричные, парциальные и смешанные паттерны. В некоторых случаях выявляют кровоизлияния. Повреждение мозжечка более характерно для пациентов с аутоиммунными заболеваниями, а при сепсисе чаще страдает кора большого мозга [5].

Клинические проявления СОЗЛ. Встречаются следующие клинические проявления СОЗЛ:

- нарушения сознания — спутанность, галлюцинации, сомнолентность, сопор, кома;
- эпилептические приступы встречаются в 92 % случаев [7], нередко развиваются в дебюте СОЗЛ. Почти всегда представляют собой фокальные затылочные приступы (зрительная аура и галлюцинации — 23–28 % случаев), а также вторично-генерализованные судорожные приступы (53–62 % случаев) [15, 19];
- головная боль;
- тошнота/рвота;
- очаговые неврологические симптомы;
- зрительные нарушения — гемианопсия, скотомы, корковая слепота, синдром Антона–Бабинского;
- парезы, нарушения координации, расстройства чувствительности.

СОЗЛ и эпилепсия. О. Kastrup и соавт. (2012) проанализировали 49 пациентов в возрасте 18–66 лет, страдающих СОЗЛ. У 38 из них отмечались эпилептические приступы, причем у всех — в первые 24 ч от начала заболевания. Не отмечено случаев эпилептического статуса. Электроэнцефалографическое исследование провели 17 пациентам, и у 13 из них выявили диффузное замедление тета-диапазона, у 4 пациентов — диффузную дельта-активность. Эпилептиформная активность (острая–медленная волна в затылочных отделах) выявлена у 1 пациента; также у 1 пациента зарегистрированы периодические латерализованные эпилептиформные разряды (periodic lateralized epileptiform discharges — PLEDs) в левом полушарии. Авторы заключили, что не выявили корреляции между типом приступа и изменениями на МРТ. Наиболее частый тип приступа при СОЗЛ — одиночный генерализованный судорожный приступ (ГСП) [16].

S. Datar и соавт. (2015) включили в исследование 46 пациентов (34 женщины и 12 мужчин; средний возраст пациентов — 50 лет) с верифицированными формами рака, у которых развился СОЗЛ с судорожными приступами. Химиотерапию получали 33 пациента. На МРТ у 34 пациентов выявлено преимущественное поражение теменно-затылочных отделов, у 12 пациентов — поражение лобно-теменно-затылочных отделов. У 33 пациентов на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)

зарегистрированы патологические нарушения: в 15 случаях — диффузное замедление, в 24 случаях — региональные изменения (которые также были выявлены и у 3 пациентов с бессудорожным эпилептическим статусом). У 4 пациентов фокус изменений на ЭЭГ не соответствовал очагу на МРТ. У 13 пациентов данные ЭЭГ были в норме. Авторы сделали вывод, что изменения на ЭЭГ не коррелируют с радиологическими изменениями ни по степени тяжести, ни по локализации. Приступы при СОЗЛ более вероятно связаны со степенью отека, чем с областью поражения мозга [13].

N. Child и J. Britton (2016) провели исследование пациентов с СОЗЛ «в надежде выявить типичные изменения на ЭЭГ». В исследование были включены 64 пациента, из них 47 женщин и 17 мужчин. Средний возраст пациентов составил 59 лет. Наиболее частой (74 % случаев) причиной развития СОЗЛ была артериальная гипертензия. У 89 % пациентов отмечались эпилептические приступы в дебюте СОЗЛ. Изменения на ЭЭГ были выявлены у 98 % пациентов, в большинстве (90 %) случаев отмечалось региональное или диффузное замедление. У 9 пациентов развился эпилептический статус, причем у 5 из них — субклинический статус, верифицированный исключительно в ходе ЭЭГ-мониторинга. У 7 пациентов были выявлены PLEDs, которые у 6 из них локализовались в задних отделах. У 13 пациентов были выявлены острые волны, которые у 10 из них были региональными. Таким образом, авторы сделали вывод, что изменения на ЭЭГ появляются уже на ранней стадии СОЗЛ. В данном исследовании у 1/3 пациентов отмечались эпилептиформные изменения, у 14 пациентов ЭЭГ диагностировала эпилептический статус [10].

J. Hinchev и соавт. (1996) отмечали, что у большинства пациентов с интериктальной эпилептиформной активностью на ЭЭГ во время эпизодов СОЗЛ в дальнейшем эпилепсия не развивается [15].

V. Skiba и соавт. (2015) провели ретроспективный анализ ЭЭГ у 75 пациентов, перенесших СОЗЛ больше 1 года назад, а также оценили факт формирования эпилепсии у этих пациентов после выздоровления. Судороги в остром периоде СОЗЛ отмечались у 58 (77 %) из 75 пациентов. Было проведено 48 ЭЭГ-исследований у 38 пациентов. Основной ЭЭГ-паттерн — генерализованное замедление. У 37 (97 %) из 38 пациентов, которым было проведено ЭЭГ-исследование, выявлено диффузное или фокальное замедление основной активности, у 11 (29 %) пациентов зарегистрированы PLEDs. У 4 (5,3 %) пациентов из 75 отмечались повторные эпилептические приступы через 1 мес после эпизода СОЗЛ. В анамнезе через 1 год у 2 пациентов развилась эпилепсия. Таким образом, у большинства пациентов в остром периоде СОЗЛ наблюдаются судороги и эпилептиформная активность

на ЭЭГ, но эпилепсия после перенесенного эпизода формируется редко [26].

На ЭЭГ при СОЗЛ выявляется генерализованное или фокальное замедление в сочетании с эпилептиформной активностью. D. Grioni и соавт. (2015) описали PLEDs в сочетании с развившейся позднее эпилепсией. Авторы заключили, что паттерн PLEDs характерен для формирования эпилепсии, поэтому при его обнаружении на ЭЭГ оправдана агрессивная антиэпилептическая терапия [14].

A. Cherian и соавт. (2014) описали случай пациентки 32 лет с СОЗЛ, развившемся на фоне приема салициловой кислоты в дозе 400 мг 2 раза в сутки, назначенной для терапии болезни Крона. Состояние проявилось эпилептическим статусом и зрительными расстройствами. При ЭЭГ-мониторинге были выявлены PLEDs с хорошим терапевтическим ответом на введение вальпроата натрия (эпилептический статус купирован, зрение улучшилось до счета пальцев на расстоянии 1 м). На ЭЭГ в момент эпилептического статуса регистрировались дельта-активность с частотой 3–4 Гц, медленная тета-активность и генерализованная медленноволновая активность с периодическими острыми волнами амплитудой 100–150 мкВ в правой затылочной области. На фоне введения вальпроата на ЭЭГ исчезли паттерны PLEDs. При ритмической фотостимуляции на низких частотах зарегистрирован фотопароксизмальный ответ в затылочных областях ($D > S$). Когда пациентка пришла в сознание и зрение восстановилось, отмечалась также нормализация ЭЭГ. Авторы сделали вывод о том, что при выявлении паттерна PLEDs на ЭЭГ показано внутривенное (в/в) введение антиэпилептического препарата [9].

Сходный случай описан S.H. Mittal и соавт. (2015). На фоне СОЗЛ у пациента развились миоклонические приступы. ЭЭГ-исследование выявило замедление основной активности в виде билатерально-синхронной тета-активности с частотой 5–7 Гц с периодами бета-активности, периодические латерализованные высокоамплитудные комплексы острая–медленная волна. Данный ЭЭГ-паттерн сохранялся в состоянии сна и при ритмической фотостимуляции. После в/в введения леветирацетама приступы купированы, состояние пациента улучшилось, ЭЭГ нормализовалась. Леветирацетам решено оставить для длительного приема [23].

J. Natsume и соавт. (2006) описали СОЗЛ у 3 детей, получающих циклоспорин. На ЭЭГ была зарегистрирована фокальная ритмическая эпилептиформная активность в остром периоде. После исчезновения клинических симптомов ЭЭГ нормализовалась. Авторы подчеркивают необходимость исследования ЭЭГ в динамике при СОЗЛ [22].

V.L. Muro и соавт. (2013) описали *status epilepticus atauroticus* (как фокальный эпилептический статус



Рис. 1. Пациентка Г.М., 1 год 8 мес. Диагноз: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, сепсис. Электроэнцефалограмма: паттерн PLEDs (periodic lateralized epileptiform discharges — периодические латерализованные эпилептиформные разряды). Ритмическая эпилептиформная активность спайк–волна, полиспайк–волна амплитудой до 120 мкВ, регистрируется по левому полушарию с преобладанием в затылочной и задневисочной областях с распространением на правую теменно-затылочную область

Fig. 1. Patient G.M., 1 year 8 months. Diagnosis: hemophagocytic lymphohistiocytosis, sepsis. Electroencephalogram: periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs). Rhythmic epileptiform spike/polyspike-and-wave activity with an amplitude of up to 120 mV registered in the left hemisphere predominantly in the occipital and posterior temporal areas with the spread to the right parieto-occipital area

с очагом в затылочной доле) у 2 детей с проявлениями СОЗЛ на МРТ [21].

ЭЭГ при СОЗЛ варьирует от нормы до неспецифических изменений в виде диффузного замедления тета- и дельта-диапазона, фокальных дельта-тета-волн, редких острых волн, особенно в теменно-затылочных областях. При СОЗЛ возникает массивный отек белого вещества головного мозга. Острое повреждение нейронов приводит к повышенной возбудимости: происходят быстрое возникновение и распространение электрического разряда от нейрона к нейрону, синхронизация нейронов [17]. На ЭЭГ при этом появляются периодические синхронные разряды, в ряде случаев возникают PLEDs (рис. 1). В то время как диффузное замедление указывает на отек белого вещества (замедление может также отмечаться при гипертермии, отеке, метаболических нарушениях), появление острых волн свидетельствует о распространении повреждения на кору головного мозга. По одной из гипотез, острая деафферентация (состояние, при котором нейрон перестает получать информацию от периферии) приводит к формированию PLEDs, которые обычно возникают транзиторно и являются обратимыми [4]. При появлении данного паттерна необходимо быстрое введение антиэпилептического препарата в/в для клинического улучшения (регресса симптоматики, возникшей на фоне отека).

Региональные изменения на ЭЭГ коррелируют с фокальными приступами [15]. Эпилептиформная активность при приступе включает спайки, пик-волны, острые волны (рис. 2) [8]. Фокальные приступы из затылочных долей при СОЗЛ могут проявляться в виде застывшего взгляда, моргания (абсансы с миоклоническим компонентом), поворота головы и глаз

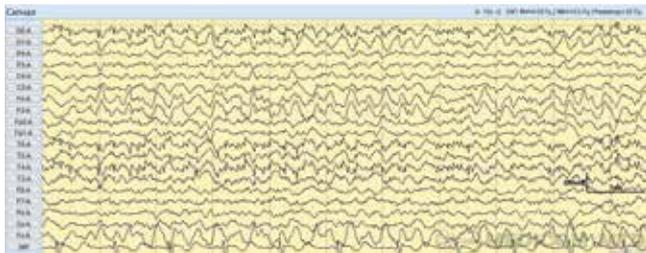


Рис. 2. Пациентка Н.Т., 10 лет. Диагноз: атипичный гемолитико-уремический синдром, терминальная стадия поражения почек. Электроэнцефалограмма: полиспайки, продолженная эпилептиформная активность в правой височно-затылочной области в виде спайков амплитудой до 130 мкВ. Регистрируется также ритмическая тета-активность с включением острых волн в лобных отведениях

Fig. 2. Patient N.T., 10 y. o. Diagnosis: atypical hemolytic-uremic syndrome, end-stage renal disease. Electroencephalogram: polyspikes, continued epileptiform activity in the right temporo-occipital area presented by the spikes with an amplitude of up to 130 mV. Rhythmic theta activity with sharp waves in the frontal leads is also detected

в сторону (версивный приступ) [6]. В исследованиях у большинства пациентов возникали ГСП (однократно или серийно). Во всех случаях эпилептические приступы возникали только в 1-е сутки СОЗЛ. Дельта-кома встречается при запущенных случаях СОЗЛ (рис. 3). Полиморфная дельта-кома на ЭЭГ связана с клинической картиной метаболической комы.

Изменения на МРТ. На МРТ выявляются фокальные симметричные области отека полушарий, чаще теменных или затылочных долей (94 % случаев), однако часто поражаются и лобные доли (77 % случаев), реже – височные доли, базальные ядра, ствол, мозжечок (53 % случаев) и белое вещество [5, 24].

Течение. СОЗЛ – полностью обратимое состояние, купирующееся по мере устранения патогенных факторов. Однако при таких тяжелых состояниях, как кома или эпилептический статус, необходима

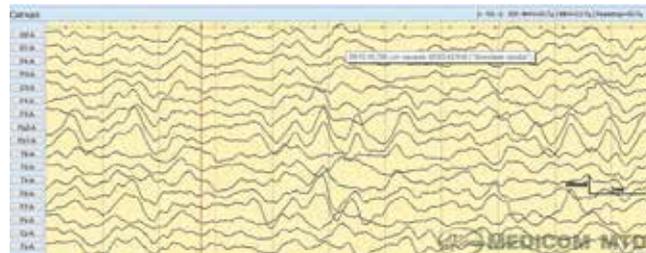


Рис. 3. Пациент Л.Д., 11 лет. Диагноз: X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа, В-клеточная лимфома IV стадии. Электроэнцефалограмма: дельта-кома

Fig. 3. Patient L.D., 11 y. o. Diagnosis: X-linked lymphoproliferative syndrome type 1, stage IV B-cell lymphoma. Electroencephalogram: delta coma

незамедлительная интенсивная терапия. На выходе могут развиваться неврологические дефекты или летальный исход (табл. 2).

Диагностика. СОЗЛ – клинко-радиологический диагноз, который устанавливается на основании сочетания клинических проявлений с характерными изменениями на МРТ (желательно проводить МРТ с контрастным усилением) (рис. 4–6).

При СОЗЛ развивается обратимый вазогенный отек преимущественно в задних отделах полушарий мозга, но синдром может осложниться и необратимым цитотоксическим отеком и инфарктом мозга. Отек захватывает преимущественно субкортикальное белое вещество затылочных и теменных долей головного мозга (при СОЗЛ, в отличие от ишемического инсульта, в патологический процесс практически никогда не вовлекаются шпорные борозды и парамедианные извилины). Патологический процесс также может распространяться на височные и лобные доли, базальные ганглии, ствол мозга и мозжечок. Иногда наряду с белым поражается и прилежащее серое вещество



Рис. 4, 5, 6. Серия полученных методом магнитно-резонансной томографии снимков головного мозга пациента в возрасте 14 лет с синдромом обратимой задней лейкоэнцефалопатии, развившемся на фоне кортикостероидной и полихимиотерапии в связи с острым лимфобластным лейкозом. На снимках: зоны повышенного сигнала в коре и субкортикальном белом веществе в затылочных, теменных и задних отделах лобных долей. Исследование проведено на 2-е сутки от начала развития синдрома

Figs. 4, 5, 6. Magnetic resonance images of the brain of a 14-year-old patient with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome developed in response to corticosteroid therapy and polychemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. Images: increased signal in the cortex and subcortical white matter in the occipital, parietal and the posterior parts of the frontal lobes. Examination was performed on a second day after the syndrome development

Таблица 2. Исход синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии (Z. Sha и соавт., 2015; V.L. Muro и соавт., 2013) [21, 25]
Table 2. Outcomes of the posterior reversible encephalopathy syndrome (Z. Sha et al., 2015; V.L. Muro et al., 2013) [21, 25]

Пациент (пол, возраст), ссылка на авторов Patient (age, gender) and reference	Основной диагноз Main diagnosis	Дебют синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии Onset of the posterior reversible encephalopathy syndrome	Результаты магнитно-резонансной томографии Magnetic resonance imaging	Результаты электроэнцефалографии Electroencephalography	Исход Outcome
Жен., 15 лет [25] Female, 15 y. o. [25]	Острый гломерулонефрит, острая почечная недостаточность, гемодиализ Acute glomerulonephritis, acute renal failure, hemodialysis	ГСП, АД 150/110 GCS, BP 150/110	Множественные субкортикальные участки повышения сигнала в правой и левой лобной и теменной долях Increased signal in multiple subcortical areas in the left and right frontal and parietal lobes	Неспецифическая медленно-волновая активность Non-specific slow-wave activity	Антигипертензивная терапия – с улучшением. Повторная магнитно-резонансная томография: полная норма Improvement in response to antihypertensive therapy. Second magnetic resonance imaging showed normal results
Муж., 43 года [25] Male, 43 y. o. [25]	Рецидив роста карциномы после нефрэктомии, гемодиализ Recurrent growth of carcinoma after nephrectomy, hemodialysis	АД 180/111, острая головная боль, рвота, дисфагия, ГСП BP 180/111, acute headache, vomiting, dysphasia, GCS	Интенсивный билатеральный вазогенный отек с вторичными кровоизлияниями в левую лобную и обе теменные доли Intensive bilateral vasogenic edema with a secondary hemorrhage in the left frontal and both parietal lobes	Диффузная медленно-волновая активность Diffuse slow-wave activity	Внутривенно введен лабеталол. Смерть от сдавления ствола головного мозга через 24 ч. Геморрагический вариант синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии Intravenous injection of labetalol. Death due to brain stem compression after 24 hours. Hemorrhagic variant of the reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
Муж., 20 лет [25] Male, 20 y. o. [25]	Волчаночный нефрит, гемодиализ. Кортикостероиды, ритуксимаб Lupus nephritis, hemodialysis. Drugs used: corticosteroids, rituximab	ГСП, головная боль, нарушение зрения, АД 162/114 GCS, headache, visual impairment, BP 162/114	Повышение сигнала в лобной доле и обеих затылочных долях Increased signal in the frontal lobe and both occipital lobes	—	Антигипертензивная терапия. Нормализация состояния Antihypertensive therapy. Improvement
Жен., 56 лет [25] Female, 56 y. o. [25]	Артериальная гипертензия, стеноз коронарных артерий, сахарный диабет 1-го типа, гемодиализ Arterial hypertension, stenosis of the coronary arteries, type 1 diabetes mellitus, hemodialysis	Острая спутанность сознания, рвота, миоклонус. АД 202/91, повторные судороги Acute mental confusion, vomiting, myoclonus. BP 202/91, repeated seizures	Выраженный отек преимущественно в правом полушарии Edema located predominantly in the right hemisphere	Диффузная медленно-волновая активность Diffuse slow-wave activity	Смерть от полиорганной недостаточности Death due to multiple organ failure

(вовлечение серого вещества, согласно данным различных авторов, происходит более чем в 40 % случаев). Обычно изменения на МРТ симметричны, но встречается и унилатеральное расположение отека. Подтверждает диагноз быстрое клиническое и радиологическое улучшение. Тем не менее нет четких критериев

диагноза и методов дополнительной диагностики [3].

Дифференциальный диагноз включает следующие состояния:

- нарушения мозгового кровоснабжения;
- тромбоз венозных синусов;
- демиелинизирующие болезни;

Окончание табл. 2

End of table 2

Пациент (пол, возраст), ссылка на авторов Patient (age, gender) and reference	Основной диагноз Main diagnosis	Дебют синдрома обратимой задней лейкоэнцефалопатии Onset of the posterior reversible encephalopathy syndrome	Результаты магнитно-резонансной томографии Magnetic resonance imaging	Результаты электроэнцефалографии Electroencephalography	Исход Outcome
Муж., 15 лет [21] Male, 15 y. o. [21]	Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ Chronic renal failure, hemodialysis	Внезапная головная боль. Последовательно: артериальная гипертензия, рвота, нечеткость зрения, ГСП Sudden headache. Sequentially: arterial hypertension, vomiting, blurred vision, GCS	—	Независимо справа и слева отмечались спайки в лобных и затылочных отделах Frontal and occipital spikes detected independently in the right and in the left hemisphere	Назначен фенитоин внутривенно, через 48 ч неврологический статус и электроэнцефалограмма нормализовались Intravenous administration of phenytoin. Neurological status and electroencephalogram parameters improved within 48 hours
Жен., 10 лет [21] Female, 10 y. o. [21]	Бета-талассемия, состояние после трансплантации костного мозга Beta-thalassemia, condition after bone marrow transplantation	Острая головная боль, артериальная гипертензия, нарушение зрения Acute headache, arterial hypertension, visual impairment	—	Фокальный эпилептический статус (биокципитально) Focal status epilepticus (bioccipital)	На фоне внутривенного введения фенитоина зрение нормализовалось через 72 ч Improvement of vision within 72 hours in response to intravenous administration of phenytoin

Примечание. ГСП – генерализованные судорожные приступы; АД – артериальное давление.

Note. GCS – generalized convulsive seizures; BP – blood pressure.

- васкулиты;
- энцефалиты.

Лечение проводят в 2 направлениях:

1) быстрое устранение провоцирующих факторов – контроль АД, отмена химиотерапии и иммуносупрессантов, кесарево сечение (при развитии синдрома во время беременности), гемодиализ и др.;

2) реанимационные мероприятия.

При развитии СОЗЛ следует проводить неотложную терапию, включающую своевременное и адекватное снижение АД (при наличии тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии), коррекцию электролитных нарушений, противоотечную и противосудорожную терапию. Тромболизис противопоказан. При адекватном лечении регресс неврологических нарушений происходит в течение нескольких недель, однако описаны случаи восстановления пациентов от нескольких дней до года и более [3].

Тактика лечения СОЗЛ. Схема лечения включает следующие мероприятия:

- контроль АД – в первые 2 ч следует снизить АД на 20–25 %. Более быстрое снижение

АД не рекомендуется из-за потенциального усиления церебрального кровотока и риска геморрагического пропитывания ишемизированных зон. Препараты выбора – антигипертензивные (лабеталол, нитроглицерин) в/в;

- стабилизация гемодинамики и дыхания;
- пропофол или тиопентал – учитывая их противосудорожное действие;
- коррекция гипогликемии (глюкоза, желатинно-с-тиамином);
- коррекция гипертермии и метаболических нарушений, особенно гипомagneмии;
- профилактика аспирационной пневмонии.

Антиэпилептическая терапия начинается по протоколу лечения эпилептического статуса: клоназепам в дозе 1 мг или диазепам в дозе 10 мг в/в. Такая доза может быть введена 3-кратно. При продолжении эпилептического статуса, согласно международным стандартам, в/в вводится фенобарбитал или фенитоин, затем мидазолам. В связи с тем что фенобарбитал и фенитоин для в/в введения, а также мидазолам,

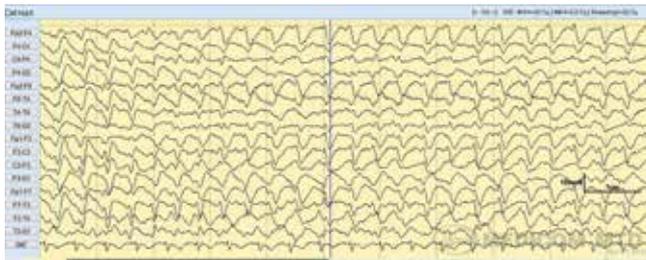


Рис. 7. Пациент Д.С., 12 лет. Диагноз: бифокальная герминома гипоталамо-гипофизарной области, окклюзионная гидроцефалия. Электроэнцефалограмма: эпилептический статус, диффузная ритмическая эпилептиформная активность острая—медленная волна амплитудой до 200 мкВ

Fig. 7. Patient D.S., 12 y. o. Diagnosis: bifocal germinoma in the hypothalamic-pituitary area, occlusive hydrocephalus. Electroencephalogram: status epilepticus, diffuse rhythmic sharp-and-slow wave epileptiform activity with an amplitude of up to 200 mV

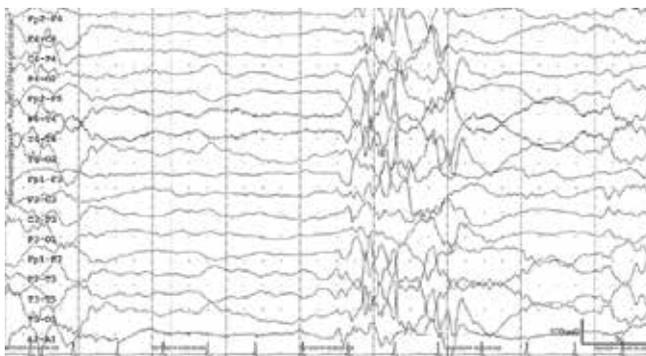


Рис. 8. Пациентка У.А., 6 лет. Диагноз: острый миелобластный лейкоз, состояние после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Электроэнцефалограмма: паттерн «вспышка—подавление»

Fig. 8. Patient U.A., 6 y. o. Diagnosis: acute myeloid leukemia, condition after hematopoietic stem cell transplantation. Electroencephalogram: burst suppression pattern

в РФ не зарегистрированы, при неэффективности 3-кратного введения бензодиазепаина сразу проводят общую анестезию с применением пропофола или тиопентала. Общая анестезия продолжается еще 12 ч после того, как прекращает регистрироваться паттерн эпилептического статуса [20]. При седации тиопенталом или пропофолом паттерн эпилептического статуса (рис. 7) сменяют различные паттерны комы: «вспышка—подавление» (рис. 8), тета-дельта-кома (рис. 9), кома с «сонными веретенами», бета-кома (рис. 10), «биоэлектрическое молчание», диффузное снижение амплитуды биопотенциалов с «барбитуровыми веретенами».

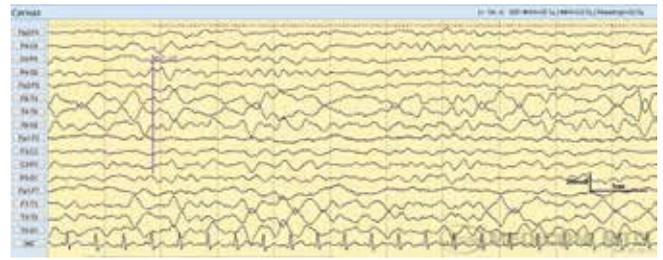


Рис. 9. Пациентка А.А., 10 мес. Диагноз: тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, состояние после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Электроэнцефалограмма: тета-дельта-кома

Fig. 9. Patient A.A., 10 months. Diagnosis: severe combined immunodeficiency, condition after hematopoietic stem cell transplantation. Electroencephalogram: theta/delta coma

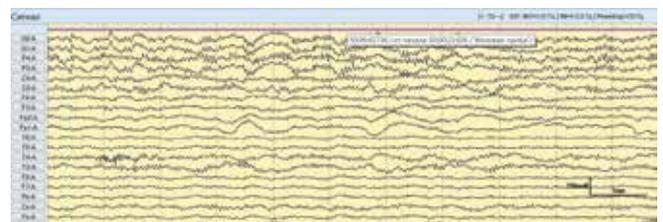


Рис. 10. Пациент Б.С., 8 мес. Диагноз: первичный иммунодефицит, стеноз гортани. Электроэнцефалограмма: бета-кома

Fig. 10. Patient B.S., 8 months. Diagnosis: primary immunodeficiency, laryngeal stenosis. Electroencephalogram: beta coma

Прогноз зависит от быстрого и адекватного лечения: чем позже начата коррекция провоцирующих факторов, тем хуже прогноз. Приблизительно у 1/4 пациентов после перенесенного СОЗЛ на МРТ визуализируются небольшие резидуальные изменения, которые клинически проявляются неврологическим дефицитом и эпилепсией. Повторные эпизоды СОЗЛ отмечаются редко. Своевременное распознавание данного синдрома и немедленное начало адекватной терапии могут предотвратить более тяжелые последствия церебральной недостаточности. При адекватной терапии в 90 % случаев возможен регресс энцефалопатии [11]. Задержка в диагностике и лечении может привести к необратимому повреждению пострадавших тканей мозга с летальным исходом в 10–15 % случаев [7, 18]. В.И. Скворцова (2010) подчеркивает, что врачи различных специальностей, участвующие в оценке состояния пациентов с предполагаемым СОЗЛ, должны быть осведомлены о его клиническом спектре, диагностических методах и выборе правильного лечения [3].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Добрынина Л.А., Калашникова Л.А., Бакулин И.С. и др. Синдром задней обратимой энцефалопатии при гипокальциемии: описание наблюдения и анализ патогенетической значимости электролитных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(7):70–7. [Dobrynina L.A., Kalashnikova L.A., Bakulin I.S. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with hypocalcemia: a case report and the analysis of electrolyte imbalance significance. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(7):70–7. (In Russ.)].
2. Пизова Н.В. Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии при системной красной волчанке. Неврологический журнал 2014;19(6):44–9. [Pizova N.V. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal 2014;19(6):44–9. (In Russ.)].
3. Скворцова В.И., Губский Л.В., Мельникова Е.А. Синдром задней обратимой энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(5):104–9. [Skvortsova V.I., Gubskiy L.V., Melnikova E.A. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(5):104–9. (In Russ.)].
4. Bartynski W.S., Boardman J.F. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28(7):1320–7. DOI: 10.3174/ajnr.A0549.
5. Bartynski W.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29(6):1036–42. DOI: 10.3174/ajnr.A0928.
6. Bartynski W.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29(6):1043–9. DOI: 10.3174/ajnr.A0929.
7. Bumett M.M., Hess C.P., Roberts J.P. et al. Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. Clin Neurol Neurosurg 2010;112(10):886–9. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.07.023.
8. Casey S.O., Sampaio R.C., Michel E. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21(7):1199–1206. PMID: 10954269.
9. Cherian A., Soumya C.V., Iype T. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome with PLEDs-plus due to mesalamine. J Neurosci Rural Pract 2014;5(1):72–5. DOI: 10.4103/0976-3147.127882.
10. Child N., Britton J. Early electroencephalogram (EEG) findings in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). Neurology 2016;86(16):6.346.
11. Chou M.C., Lai P.H., Yeh L.R. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging in 12 cases. Kaohsiung J Med Sci 2004;20(8):381–8. DOI: 10.1016/S1607-551X(09)70174-3.
12. Covarrubias D.J., Luetmer P.H., Campeau N.G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. AJNR Am J Neuroradiol 2002;23(6):1038–48. PMID: 12063238.
13. Datar S., Singh T., Rabinstein A.A. et al. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. Epilepsia 2015;56(4):564–8. DOI: 10.1111/epi.12933.
14. Grioni D., Rovelli A., Pavan F., Prunotto G. The diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome. Lancet Neurol 2015;14(11):1073–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00254-9.
15. Hinchey J., Chaves C., Appignani B. et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med;334(8):494–500. DOI: 10.1056/NEJM199602223340803.
16. Kastrup O., Gerwig M., Frings M., Diener H.C. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. J Neurol 2012;259(7):1383–9. DOI: 10.1007/s00415-011-6362-9.
17. Kozak O.S., Wijdicks E.F., Manno E.M. et al. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. Neurology 2007;69(9):894–7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269780.45472.16.
18. Lee V.H., Wijdicks E.F., Manno E.M., Rabinstein A.A. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Arch Neurol 2008;65(2):205–10. DOI: 10.1001/archneurol.2007.46.
19. McKinney A.M., Short J., Truwit C.L. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. AJR Am J Roentgenol 2007;189(4):904–12. DOI: 10.2214/AJR.07.2024.
20. Meierkord H., Boon P., Engelsens B. et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. Eur J Neurol 2010;17(3):348–55. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02917.x.
21. Muro V.L., Yip S., Huh L., Connolly M.B. Status epilepticus amauroticus and posterior reversible encephalopathy syndrome in children. J Clin Neurophysiol 2013;30(4):344–7. DOI: 10.1097/WNP.0b013e31829de004.
22. Natsume J., Sofue A., Yamada A., Kato K. Electroencephalographic (EEG) findings in posterior reversible encephalopathy associated with immunosuppressants. J Child Neurol 2006;21(7):620–3. DOI: 10.1177/08830738060210071201.
23. Mittal S.H., Shivanand Pai, Rakshith K.C. et al. PRES and PLEDs: an uncommon association. EC Neurology 2015;2.2:83–6.
24. Schwartz R.B., Bravo S.M., Klufas R.A. et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. AJR Am J Roentgenol 1995;165(3):627–31. DOI: 10.2214/ajr.165.3.7645483.
25. Sha Z., Moran B.P., McKinney A.M. 4th, Henry T.R. Seizure outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome and correlations with electroencephalographic changes. Epilepsy Behav 2015;48:70–4. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.05.027.
26. Skiba V., Etienne M., Miller J.A. Development of chronic epilepsy after recurrent episodes of posterior reversible encephalopathy syndrome associated with periodic lateralized epileptiform discharges. Seizure 2011;20(1):93–5. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.10.005.

Поступила: 22.04.2017. Рецензирование: 15.05.2017. Принята в печать: 07.06.2017

Received: 22.04.2017. Reviewing: 15.05.2017. Accepted for publication: 07.06.2017

Гипоксическое повреждение головного мозга в раннем послеоперационном периоде (описание клинического случая)

А.М. Овезов, А.С. Котов, М.В. Пантелеева, М.Н. Борисова, Г.А. Сташук, А.В. Луговой, И.В. Ражева
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Маргарита Владимировна Пантелеева m-102030@yandex.ru

Проблема нейротоксичности препаратов для общей анестезии в настоящее время является актуальной и междисциплинарной. Все применяемые на сегодняшний день в рутинной клинической практике общие анестетики оказывают нейротоксическое влияние на головной мозг во всех стадиях его развития. Оценить негативное влияние общих анестетиков без учета воздействия операционной травмы, интраоперационных осложнений, болевого синдрома, основной и сопутствующей патологии невозможно. Приводим собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее развитие гипоксического поражения головного мозга в раннем послеоперационном периоде у ребенка с отягощенным перинатальным фоном и тяжелой сопутствующей патологией.

Ключевые слова: гипоксическое повреждение, головной мозг, общая анестезия, периоперационное осложнение, дети

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-08-20

HYPOXIC BRAIN INJURY IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD (A CASE REPORT)

A.M. Ovezov, A.S. Kotov, M.V. Panteleeva, M.N. Borisova, G.A. Stashuk, A.V. Lugovoy, I.V. Razheva
Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2 Schepkin Str., Moscow 129110, Russia

The neurotoxicity of general anesthetic drugs still appears as a relevant interdisciplinary problem. All general anesthetics that are currently in use exhibit a neurotoxic effect on the brain at all stages of its development. It is impossible to evaluate the negative impact of general anesthetics without considering the effect of surgical injury, intraoperative complications, pain syndrome, main and concomitant diseases. We report a case of hypoxic brain injury in the early postoperative period in a child with severe comorbidities and perinatal complications in anamnesis.

Key words: hypoxic injury, brain, general anesthesia, perioperative complication, children

К настоящему времени накоплено достаточное количество фактов, свидетельствующих о нейротоксичности общих анестетиков. Ранее считалось, что основные эффекты анестезии возникают достаточно быстро и головной мозг возвращается к своему предоперационному состоянию, как только анестетик удаляется из организма и пациент пробуждается. Однако с течением времени стало очевидно, что общая анестезия, помимо основного анальгезирующего и гипногенного эффектов, может вызывать и ряд побочных явлений [4, 5, 7, 9].

Патогенное влияние наркоза выражается в изменениях системной и регионарной гемодинамики, срыве системы ауторегуляции мозгового кровотока, прямом токсическом действии, нарушении синтеза и высвобождения нейротрансмиттеров. Опосредованное патогенное влияние наркоза связано с фактором гипоксии, возникающей в результате изменения кровотока и метаболизма в тканях головного мозга, что ведет к развитию ишемического каскада метаболических реакций. Это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, развитию вазоспазма

и внутрисосудистого стаза. В процессе развития ишемии мозговой ткани большое значение имеют токсическое воздействие на клетку избыточного количества накопившихся возбуждающих аминокислот (эксайтотоксичность), лавинообразное поступление в клетки ионов кальция, распад клеточных мембран, накопление свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов. При этом происходит запуск каскада патохимических реакций апоптогенной гибели нейронов, что влечет за собой развитие интра- и послеоперационных осложнений, диапазон которых при общем обезболивании весьма широк [1, 2, 5, 6].

Частота церебральной дисфункции различной степени выраженности после воздействия общей анестезии, по данным исследователей, варьирует от 2,0 до 15,4 %. Острые нарушения мозгового кровообращения в послеоперационном периоде в общехирургической практике наблюдаются в 0,02–0,08 % случаев. У детей гипоксическое повреждение головного мозга в периоперационном периоде возникает чаще, и оно более выражено, что связано с незрелостью механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, приводящей

к его «флюктуации» при изменении системного артериального давления (АД). Показано, что снижение АД в периоперационном периоде увеличивает риск развития гемодинамического инсульта в первые дни послеоперационного периода (от 0 до 16 дней) [3, 8].

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение ишемического поражения головного мозга у ребенка в раннем послеоперационном периоде.

Пациентка А., 4 года. *Диагноз:* язва желудка, стеноз привратника. Из анамнеза заболевания известно, что у ребенка в течение 20 дней до перевода в детское хирургическое отделение отмечались многократная рвота, боли в животе, потеря массы тела более 30 %. Учитывая дефицит массы тела и невозможность усваивать съеденную пищу, при поступлении в стационар пациентка была переведена на парентеральное питание. Консервативная терапия — без положительной динамики. Состояние пациентки оценивалось как средней степени тяжести по основному заболеванию. В общем анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 104 г/л, в биохимическом анализе крови — снижение уровня трансферрина и железа. Учитывая клиническую картину протяженного стеноза привратника, подтвержденного рентгенологическими (рентгенография, компьютерная томография брюшной полости), ультразвуковыми (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости) и эндоскопическими (фиброгастроуденоскопия) исследованиями, и невозможность заведения энтерального зонда в тощую кишку, пациентке проведена лапароскопическая резекция антрального отдела желудка с наложением гастродуоденоанастомоза и дренирование брюшной полости. Длительность операции составила 3 ч 40 мин, длительность наркоза — 4 ч 30 мин. Для вводной анестезии применяли пропофол в дозе 5 мг/кг, 0,005 % раствор фентанила в дозе 4,5 мкг/кг, рокуроний (доза на индукцию 0,9 мг/кг). Для поддержания анестезии применяли севофлуран (3,0–2,5 об %), 0,005 % раствор фентанила (6,1 мкг/кг/ч), рокуроний (0,45 мг/кг/ч). Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) проводили на аппарате Draeger Primus (Draeger, Германия) в режиме нормовентиляции (давление CO_2 — 35–45 мм рт. ст., FiO_2 — 40 %, поток свежего газа 2,0 л/мин). SpO_2 в течение операции составляло 99–100 %. Гемодинамика стабильная на фоне инфузионной терапии (9,5 мл/кг/ч). Течение анестезии без особенностей. В детское реанимационное отделение (ДРО) на ИВЛ пациентка переведена в состоянии медикаментозной седации, оцениваемой в 6 баллов по шкале Ramsay. Экстубация через 3 ч 30 мин после перевода в ДРО.

В раннем послеоперационном периоде (с 3-х суток) состояние пациентки с отрицательной динамикой: нарастала тахикардия, отмечалась склонность к гипотензии. На 4-е сутки послеоперационного периода

отмечены признаки анемии (уровень гемоглобина 76 г/л, гематокрит 23 %), появились жалобы на головную боль, беспокойство, тахикардию до 142 уд/мин, сохранялось повышение температуры до субфебрильных значений. При осмотре выявлено субконъюнктивальное кровоизлияние справа. С целью коррекции анемии проводилась трансфузия компонентов крови. На 5-е сутки послеоперационного периода появилась неврологическая симптоматика: вялость, сонливость, гипомимия, двусторонний птоз, фотореакции вялые, постоянный крупноразмашистый нистагм, диффузная мышечная гипотония, высокоамплитудный тремор кистей рук, статико-динамическая атаксия.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга с контрастированием: выявлено двустороннее симметричное понижение плотности базальных ядер головного мозга (проекция скорлупы), не исключено наличие мелкого очага слабоповышенной плотности на уровне одной из борозд правой лобной доли (рис. 1).

Впоследствии неврологическая симптоматика нарастала: двусторонний птоз, мидриаз, асимметрия носогубных складок, девиация языка влево, тремор языка, повышение мышечного тонуса по пластическому типу больше слева, хореоатетоидные движения в левых конечностях, оживление сухожильных рефлексов.

Учитывая клиническую картину заболевания и результаты МСКТ головного мозга, дифференциальный диагноз проводился между болезнью Вильсона–Коновалова, постоперационной ишемически-гипоксической энцефалопатией и вторичным менингоэнцефалитом.

С диагностической целью проведено дополнительное обследование.

Анализ спинномозговой жидкости: ликвор бесцветный прозрачный, цитоз 1/3, лимфоциты — 1, белок 0,28 г/л, реакция Панди отрицательная.

Биохимический анализ крови на церулоплазмин: уровень церулоплазмينا 217 мг/л (норма — 200–600 мг/л).



Рис. 1. Снимок головного мозга пациентки А., полученный методом мультиспиральной компьютерной томографии, аксиальная проекция. Снижение плотности базальных ядер с обеих сторон отмечено стрелками

Fig. 1. Patient A., multispiral computed tomography scan, axial projection. Low-density areas in the basal ganglia (arrows)

УЗИ брюшной полости: печень не увеличена (правая доля — 90 мм, левая доля — 46 мм), контуры четкие, ровные, структура однородная, эхогенность средняя, очаговые изменения не определяются.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: определялись патологическое изменение интенсивности МР-сигнала (гиперинтенсивный в режимах T2-взвешенных изображений и FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery — режим с подавлением сигнала свободной воды), слабо гипоинтенсивный в режиме T1-взвешенных изображений) от скорлупы с обеих сторон и наличие очага в задних отделах таламуса слева; соответственно, на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) — патологическое повышение МР-сигнала при высоком факторе диффузии (b-фактор 1000 с/мм²) и инверсия МР-сигнала на картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). Кроме того, аналогичные по сигналу (на ДВИ и ИКД) зоны визуализировались конвекситально, в кортикальных отделах обеих теменных областей, однако выраженного повышения МР-сигнала в режиме FLAIR не отмечалось. На остальном протяжении в веществе головного мозга очагов патологического МР-сигнала и объемных образований не выявлено. Дислокации срединных структур не было. Желудочки мозга обычной формы и положения, боковые желудочки симметричные, не расширены. Базальные цистерны дифференцировались обычно. Наружное субарахноидальное пространство вдоль полушарий головного мозга равномерной ширины. Сильвиевы борозды симметричные, не расширены. Краниовертебральный переход сформирован правильно, нижние

края миндалин мозжечка определялись выше уровня плоскости большого затылочного отверстия.

Заключение: МРТ-картина симметричного поражения подкорковых ядер (скорлупы с обеих сторон и задних отделов таламуса слева) и коры в конвекситальных отделах обеих теменных долей, вероятнее всего, гипоксически-ишемического характера (рис. 2–4).

На основании клинической картины заболевания и данных лабораторных и инструментальных методов исследования установлен диагноз: ишемически-гипоксическая энцефалопатия с преимущественным поражением лобно-височных долей.

Пациентке назначены нейрометаболическая терапия и физиотерапевтическое лечение. В неврологическом статусе на фоне проводимой терапии существенной положительной динамики не отмечено, сохранялись вертикальный нистагм с горизонтальным компонентом, правосторонний гемипарез с резким ограничением двигательной активности, хореотетонидные движения в левых конечностях, моторная афазия.

После курса реабилитационного лечения при повторном обследовании через 3 мес отмечена значительная положительная динамика в состоянии пациентки: ребенок активный, ходит самостоятельно, речь фразовая (простые предложения). В неврологическом статусе: горизонтальный нистагм, уменьшилась степень правостороннего гемипареза, регрессировал экстрапирамидный гиперкинетический синдром.

Дополнительно из анамнеза пациентки выяснено: ребенок от 2-й беременности (1-я беременность закончилась самопроизвольным выкидышем

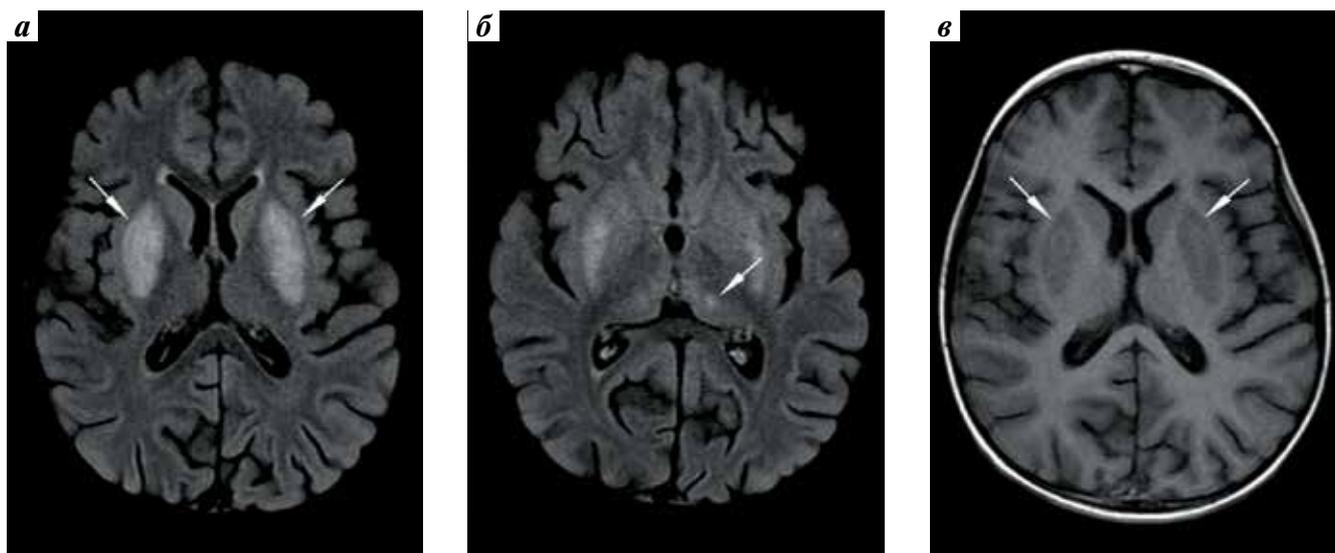


Рис. 2. Снимки головного мозга пациентки А., полученные методом магнитно-резонансной томографии, аксиальная проекция: а, б — режим FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery — режим с подавлением сигнала свободной воды), в — режим T1-взвешенных изображений. Стрелками отмечены гиперинтенсивный и гипоинтенсивный сигналы от подкорковых ядер с обеих сторон и задних отделов таламуса слева

Fig. 2. Patient A., magnetic resonance images, axial projection: a, b — fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images, c — T1-weighted images. Hyperintense and hypointense signals in the subcortical nuclei (both-sided) and in the left posterior thalamus (arrows)

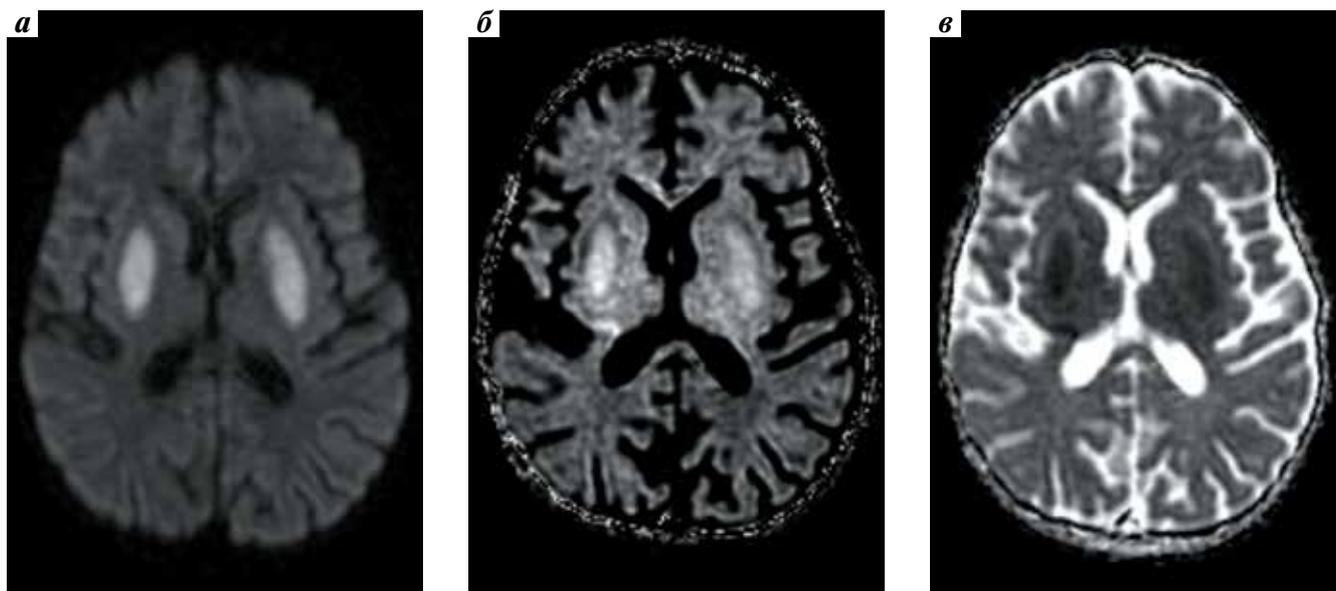


Рис. 3. Снимки головного мозга пациентки А., полученные методом магнитно-резонансной томографии: а – диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), b -фактор 1000 с/мм^2 ; б, в – карты измеряемого коэффициента диффузии (ИДК). Отмечаются гиперинтенсивный сигнал на ДВИ и инверсия сигнала на ИДК от базальных ядер

Fig. 3. Patient A., magnetic resonance images: a – diffusion-weighted images (DWI) with a b -factor of 1.000 s/mm^2 ; b, c – maps of the apparent diffusion coefficient (ADC). Hyperintense signal on the DWI and signal alterations in the basal ganglia on the ADC maps

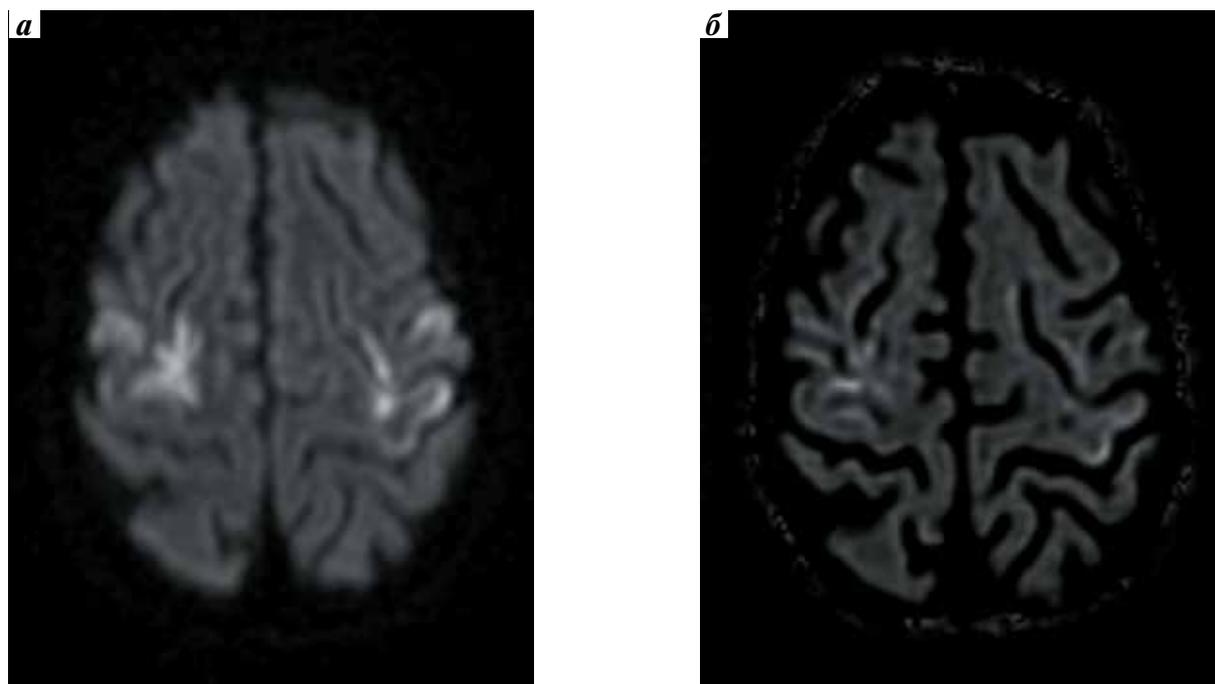


Рис. 4. Снимки головного мозга пациентки А., полученные методом магнитно-резонансной томографии: а, б – карты измеряемого коэффициента диффузии. Отмечается инверсия сигнала от кортикальных отделов теменных долей с обеих сторон

Fig. 4. Patient A., magnetic resonance images: a, b – maps of the apparent diffusion coefficient. Signal alterations within the cortical areas of the parietal lobes (both-sided)

на 4-м месяце), протекавшей с угрозой прерывания в I триместре и острой респираторной вирусной инфекцией на 20-й неделе на фоне никотиновой зависимости. Роды первые, срочные, самопроизвольные. Масса тела ребенка при рождении – 2680 г. Развитие

соответствовало возрастным нормативам. До настоящей беременности мать наблюдалась гинекологом по поводу инфантильной матки.

По-видимому, наличие отягощенного перинатального анамнеза у ребенка, метаболические нарушения

и длительность анестезиологического обеспечения явились пусковым механизмом для запуска ишемического каскада метаболических реакций, что в конечном итоге привело к гипоксическому повреждению вещества головного мозга.

Таким образом, данное клиническое наблюдение иллюстрирует возникновение периоперационного церебрального осложнения — гипоксически-ишемического поражения головного мозга у ребенка с тяжелой хирургической патологией, оперированного в условиях

общего обезбоживания. Возможным условием развития осложнения, несмотря на применение комбинированной общей анестезии на основе севофлурана (наиболее безопасного анестетика с церебропротективным действием) с ИВЛ, явились сопутствующие факторы в виде отягощенного перинатального анамнеза, тяжелой соматической патологии, метаболических нарушений в периоперационном периоде, длительности анестезии более 4 ч и эпизода острой артериальной гипотензии в раннем послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овезов А.М., Лобов М.А., Машков А.Е. и др. Частота развития и возможность коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста при современных вариантах анестезиологического обеспечения. *Consilium Medicum* 2013;2:50–4. [Ovezov A.M., Lobov M.A., Mashkov A.E. et al. The frequency and the possibility of correction of postoperative cognitive dysfunction in school-age children in the context of modern anesthesia options. *Consilium Medicum* 2013;2: 50–4. (In Russ.)].
2. Овезов А.М., Лобов М.А., Пантелеева М.В. и др. Коррекция ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у детей школьного возраста при тотальной внутривенной анестезии. *Вестник интенсивной терапии* 2012;5:101–3. [Ovezov A.M., Lobov M.A., Panteleeva M.V. et al. Correction of early postoperative cognitive dysfunction in school-age children after total intravenous anesthesia. *Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive Therapy* 2012;5:101–3. (In Russ.)].
3. Flick R.P., Katusik S.K., Colligan R.C. et al. Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2011;128(5):1053–61. DOI: 10.1542/peds.2011-0351. PMID: 21969289.
4. Hudson A.E., Hemmings H.C. Are anaesthetics toxic to the brain? *Br J Anaesth* 2011;107(1):30–7. DOI:10.1093/bja/aer122. PMID: 21616941.
5. Ikonomidou C., Bosch F., Miksa M. et al. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 1999;283(5398):70–4. PMID: 9872743.
6. Lin E.P., Soriano S.G., Loepke A.W. Anesthetic neurotoxicity. *Anesthesiol Clin* 2014;32(1):133–55. DOI: 10.1016/j.anclin.2013.10.003. PMID: 24491654.
7. McCann M.E., Soriano S.G. Perioperative central nervous system injury in neonates. *Br J Anaesth* 2012;109(1):S60–7. DOI: 10.1093/bja/aeq424. PMID: 23242752.
8. Selim M. Perioperative stroke. *The new England Journal of Medicine* 2007;356(7):706–13. DOI: 10.1056/NEJMr062668. PMID: 17301301.
9. Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth* 2010;105(1):S61–8. DOI:10.1093/bja/aeq302. PMID: 21148656.

Поступила: 05.05.2017. Рецензирование: 15.05.2017. Принята в печать: 07.06.2017

Received: 05.05.2017. Reviewing: 15.05.2017. Accepted for publication: 07.06.2017

Нейрофиброматоз 1-го типа или гигантский меланоцитарный невус: проблемы диагностики

А.С. Ольшанская, А.В. Дюжакова, И.П. Артюхов, Н.А. Шнайдер, Д.В. Дмитренко, Ю.В. Карачева
 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

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ-1) – наследственное заболевание, поражающее преимущественно кожу и периферическую нервную систему. Единичные признаки кожных проявлений НФ-1 могут быть сымитированы другими нейрокожными синдромами или сочетаться с ними. В настоящее время на амбулаторно-поликлиническом этапе не всегда удается провести детальное обследование пациентов с НФ-1 и определить показания для современного диагностического обследования в условиях специализированного стационара, что может быть важным для верификации диагноза. Авторами представлен краткий обзор отечественной и зарубежной литературы и клиническое наблюдение пациентки со специфическим поражением кожи на фоне врожденного гигантского меланоцитарного невуса. Проанализированы проблемы дифференциальной диагностики НФ-1 с врожденным гигантским меланоцитарным невусом.

Ключевые слова: нейрофиброматоз 1-го типа, болезнь Реклингхаузена, врожденный меланоцитарный невус, дифференциальная диагностика

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-??-??

NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 OR GIANT MELANOCYTIC NEVUS: PROBLEMS OF DIAGNOSTIC

A.S. Ol'shanskaya, A.V. Dyuzhakova, I.P. Artyukhov, N.A. Shnayder, D.V. Dmitrenko, Yu.V. Karacheva
 Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia;
 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk 660022, Russia

Neurofibromatosis type 1 (NF-1) is a hereditary disease mainly affecting skin and peripheral nervous system. Individual signs of cutaneous manifestations of NF-1 can imitate or be combined with other neurocutaneous syndromes. At present on the outpatient phase is not always possible to conduct a detailed examination of the patients with NF-1 and to determine the indications for modern diagnostic examination in a specialized hospital. It can be important to verify the diagnosis. The authors presented short review of russian and foreign literature and clinical case of the patient with a specific lesion of the skin against the background of congenital giant melanocytic nevus. Problems of differential diagnosis of NF-1 and congenital giant pigmented nevus were analyzed.

Key words: neurofibromatosis type 1, Recklinghausen's disease, congenital melanocytic nevus, differential diagnosis

Врожденный гигантский меланоцитарный невус (ВГМН) – доброкачественное новообразование, в основе развития которого лежит миграция в эмбриональном периоде меланобластов из нейроэктодермальной трубки в базальный слой эпидермиса [1]. ВГМН, как правило, выявляется сразу после рождения или в течение первых недель жизни ребенка и достигает более 20 см в диаметре во взрослом возрасте. Имеются сообщения о семейных случаях заболевания [20]. Заболеваемость ВГМН неуклонно растет с каждым годом и составляет примерно 1 случай на 20 тыс. новорожденных [8]. Ранняя диагностика ВГМН имеет большое значение в связи с его тяжелыми осложнениями, такими как меланома и нейрокожный меланоз (болезнь Рокитанского), а также негативным влиянием на качество жизни и психологическое состояние пациента и его

семьи. Риск развития меланомы на фоне ВГМН составляет 6–10 %, нейрокожного меланоза – до 45 % [13, 19].

Клинически ВГМН проявляется в виде интенсивно пигментированного приподнятого гладкого или бородавчатого безболезненного образования с четкими границами. Его поверхность неровная, покрыта вегетирующими разрастаниями, а иногда большим количеством пушковых или более жестких волос (явления гипертрихоза), напоминает шкуру животных [8]. Однако у новорожденных и детей раннего возраста ВГМН могут быть плоскими, слабо пигментированными и содержать малое количество волосяных фолликулов [20]. Хотя ВГМН может затронуть любую область тела, наиболее часто поражается кожа туловища, реже – конечностей и головы. Некоторые ВГМН, затрагивающие несколько анатомических сегментов,

с учетом их локализации названы как предметы одежды: «купальник», «рукав», «воротник», «жилетка», «перчатки». Также характерно наличие мелких невусов-сателлитов, располагающихся вблизи основного образования [16, 20].

В диагностике данной патологии, помимо осмотра и сбора анамнеза, в настоящее время используются различные методы, включая дерматоскопию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и гистологическое исследование [3, 7]. Генетическое исследование необходимо при подозрении на наследственный характер заболевания. Показано, что в большинстве случаев наследственного характера ВГМН определяются хромосомные aberrации в 1, 12, 19-й парах хромосом [14]. Дифференциальный диагноз при ВГМН проводят со сходными пигментированными образованиями: пятнами типа «кофе с молоком» при нейрофиброматозе 1-го типа (НФ-1), невусом Беккера, органоидным (эпидермальным, сальным) невусом, меланомой. Особо важное значение имеет дифференциальная диагностика ВГМН, осложненных нейрокожным меланозом, и НФ-1. При данных заболеваниях, кроме сходных кожных проявлений, могут развиваться аналогичные изменения в центральной нервной системе [11, 13]. В спорных случаях, помимо стандартных методов диагностики, возможно проведение иммуногистохимического исследования с использованием реактива Melan-A/MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1) [12, 18]. В литературе также описаны случаи ассоциации ВГМН и НФ-1 [15, 17]. Одно из первых описаний такого случая принадлежит Ф. Д. фон Реклингхаузену и включено в монографию о болезни, которая теперь носит его имя (болезнь Реклингхаузена, или НФ-1) [21].

Менеджмент заболевания – способность ставить достижимые цели при оказании медицинской помощи, используя наиболее эффективные методы, обеспечивая достаточную и своевременную ресурсную помощь (финансирование) всех участников лечебного процесса и распределяя ответственность за результат [2]. Несмотря на очевидность и характер поражения кожи, центральной и периферической нервной систем, внутренних органов у больных НФ-1, а также интенсивное развитие современных методов диагностики, до настоящего времени сохраняются проблемы диагностического менеджмента (способности выбрать наиболее эффективный метод диагностики) при обращении пациентов, в частности детей и членов их семей, к педиатру, дерматологу и неврологу как на уровне первичного звена здравоохранения, так и в ряде специализированных медицинских учреждений [5]. Ниже представлен клинический случай из нашей практики, демонстрирующий проблемы диагностического менеджмента при НФ-1 и ВГМН.

Клинический случай

Пациентка Б., 4 года. Первично осмотрена нейрогенетиком Неврологического центра Университетской клиники Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (далее – НЦ УК) в возрасте 2,5 года (в 2013 г.) по направлению детского невролога по месту жительства в связи с наличием с рождения одиночного гиперпигментированного пятна светло-коричневого цвета («кофе с молоком») со множественными мелкими более темными вкраплениями в области предплечья слева. Ребенок проконсультирован генетиком краевого медико-генетического центра г. Красноярска – данных за НФ-1 недостаточно, рекомендовано наблюдение в динамике. Выставлен предположительный диагноз «спорадический случай НФ-1», так как у родителей пациентки не было выявлено кожных проявлений. Ежегодно пациентка проходила плановый осмотр у участкового педиатра, отмечалось увеличение пигментного пятна по мере роста пациентки, его потемнение за счет слияния многочисленных мелких невусов воедино и появление длинных озгубевших волос на нем (симптом «шкурты крота»), однако с 2013 по 2016 гг. рекомендованное нейрогенетиком дополнительное обследование у дерматолога не было проведено из-за низкой комплаентности родителей пациентки к выполнению рекомендаций нейрогенетика НЦ УК и недооценки важности междисциплинарного ведения пациента с рассматриваемой патологией со стороны участкового педиатра. Генетическая диагностика НФ-1 не проведена, так как секвенирование гена *NF1* было технически недоступно и не входило в программу государственных гарантий. Повторная консультация у нейрогенетика НЦ УК не проводилась.

В ноябре 2016 г. по программе «Нейроокулокожные синдромы» пациентка с родителями приглашена в НЦ УК с целью проведения нейроофтальмологического осмотра и исключения поражения органа зрения, характерного для НФ-1 [6]. Объективно: состояние пациентки по соматическому статусу удовлетворительное, уровень интеллекта соответствует возрасту; кожные покровы чистые, светлые, умеренно влажные; на коже в области левого плеча и предплечья визуализируется крупное гиперпигментированное (темно-коричневое) пятно овальной формы с четкими неровными краями, покрытое грубыми длинными темно-коричневыми волосами, размер пятна 16,0 × 7,0 см (рис. 1а, б). Со стороны неврологического статуса – без видимой очаговой и общемозговой симптоматики. В ходе офтальмологического осмотра патологии со стороны органа зрения, характерной для НФ-1 [6], не выявлено.

На основании характера видоизменения пигментного невуса в области левого плеча и предплечья, отсутствия признаков проявления НФ-1 со стороны кожи, неврологического статуса и органа зрения, диагноз НФ-1 был пересмотрен. Проведена дифференциальная диагностика



Рис. 1. Поражение кожи у пациентки Б., 4 года (а, б). Фото авторов, объяснение в тексте
Fig. 1. Skin lesions in the patient B., 4 y. o. (a, b). Photo was provided by the authors; the explanation is in the text

с невусом Беккера и ВГМН. С родителями пациентки проведена разъяснительная беседа. Пациентка впервые проконсультирована дерматологом, проведена дерматоскопия. Диагноз ВГМН подтвержден, но злокачественная трансформация невуса на момент обращения не выявлена. Рекомендовано наблюдение в динамике у онкодерматолога с целью исключения риска малигнизации, также рекомендовано избегать избыточной инсоляции и травматизации в области невуса. Учитывая работы Ф. Д. фон Реклингхаузена [21] о возможной мимикрии НФ-1 и возможном сочетании его с ВГМН, также рекомендована МРТ головного мозга, от проведения которой родители пациентки до настоящего времени воздерживаются.

Представленный нами клинический случай демонстрирует важность динамического диспансерного наблюдения пациентов младшего детского возраста с врожденными пятнами гиперпигментации цвета «кофе с молоком», наиболее характерными для НФ-1, междисциплинарной бригадой с участием педиатра, офтальмолога, невролога (нейрогенетика) и дерматолога, поскольку под маской НФ-1 в начальной стадии развития заболевания могут скрываться другие генодерматозы с высоким риском малигнизации. Особое внимание должно уделяться пятнам, расположенным на открытых участках кожи, подверженным инсоляции, макро- и микротравмам, как у наблюдаемой нами пациентки. Указанные факторы внешней среды могут определить дальнейшую судьбу ребенка в связи с высоким риском трансформации пятна в меланому. Это объясняет важную роль привлечения к диспансерным осмотрам рассматриваемой категории пациентов дерматолога и регулярного проведения дерматоскопии как «золотого стандарта» [4] ранней диагностики меланомы на амбулаторно-поликлиническом этапе здравоохранения. Однако в представленном случае комплаентность родителей

к сотрудничеству с нейрогенетиком снижена, консультация дерматолога и дерматоскопия впервые были проведены только на 4-м году жизни ребенка, несмотря на ранние рекомендации нейрогенетика, а от проведения МРТ родители пациентки воздерживаются до настоящего времени. С другой стороны, рекомендации участкового педиатра и невролога поликлиники по месту жительства о включении в план диспансеризации консультации дерматолога и дерматоскопии в амбулаторной карте пациентки нами не найдено.

Спектр дифференциальной диагностики врожденных и приобретенных пигментных пятен на коже достаточно широк. Единичные элементы гиперпигментации могут наблюдаться у здоровых людей, но могут и ассоциироваться с системной патологией. Пятна гиперпигментации могут иметь различное происхождение при сходной клинической картине и нередко встречаются в практике педиатра, детского дерматолога и детского невролога. Поэтому наличие пигментных пятен у детей в большинстве случаев требует дополнительных методов диагностики, проведения осмотра членов их семьи, консультации других специалистов и динамического диспансерного наблюдения.

НФ-1, или болезнь Реклингхаузена — междисциплинарная проблема здравоохранения [9]. Несмотря на достаточную изученность клинических проявлений заболевания, утвержденных Международным комитетом и принятых в РФ [10], до настоящего времени сохраняются проблемы диагностического менеджмента, обусловленные как отсутствием междисциплинарного подхода к диспансерному наблюдению пациентов с рассматриваемой патологией в поликлинике по месту жительства (прикрепления), так и (в ряде случаев) недостаточной комплаентностью со стороны родителей пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Адашкевич В.П., Коль П.К., Мяделец О.Д. Врожденный гигантский дермальный невоклеточный невус. Клиническая дерматология и венерология 2008;4(6):50–5. [Adaskevich V.P., Kol' P.K., Myadelets O.D. Giant congenital dermal nevocellular nevus. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology 2008;4(6):50–5. (In Russ.)].
- Артюхов И.П., Сакович В.А., Валик О.В. и др. Внедрение современных медицинских технологий в сердечно-сосудистую хирургию. Сибирское медицинское обозрение 2014;6:91–9. [Artyukhov I.P., Sakovich V.A., Valik O.V. et al. Implementation of modern medical technologies in cardiovascular surgery. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2014;6:91–9. (In Russ.)].
- Виссарионов В.А., Червонная Л.В., Ильина Е.Э. Продолженный рост невусов после их удаления. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2012;4:27–31. [Vissarionov V.A., Chervonnaya L.V., Il'yina E.E. Continued growth of nevi after their removal. Eksperimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya = Experimental and Clinical Dermatocosmetology 2012;4:27–31. (In Russ.)].
- Гельфонд М.Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов. Практическая онкология 2012;13(2):69–79. [Gel'fond M.L. Differential diagnosis of skin tumors in clinical practice of dermatologists and cosmetologists. Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology 2012;13(2):69–79. (In Russ.)].
- Ольшанская А.С., Артюхов И.П., Шнайдер Н.А. и др. Проблемы офтальмологического менеджмента туберозного склероза у женщин. Проблемы женского здоровья 2016;11(4):5–10. [Ol'shanskaya A.S., Artyukhov I.P., Shnayder N.A. et al. Problems associated with eye care management of tuberous sclerosis in women. Problemy zhenskogo zdorovya = Problems of Women Health 2016;11(4):5–10. (In Russ.)].
- Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В. и др. Современные технологии диагностики поражения органа зрения у больных с нейрофиброматозом 1-го типа (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2016;11(3):32–7. [Ol'shanskaya A.S., Shnayder N.A., Dmitrienko D.V. et al. Modern technologies for diagnostics of eye lesions in patients with neurofibromatosis type 1 (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(3):32–7. (In Russ.)].
- Потекаев Н.Н., Шугинина Е.А., Кузьмина Т.С. и др. Дерматоскопия в клинической практике. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2010. 144 с. [Potekaev N.N., Shuginina E.A., Kuz'mina T.S. et al. Dermatoscopy in clinical practice. A guide for physicians. Moscow: MDV, 2010. 144 p. (In Russ.)].
- Цыплакова М.С., Усольцева А.С., Степанова Ю.В. Гигантский врожденный меланоцитарный невус лица. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2015;3(2):56–60. [Tsyplakova M.S., Usol'tseva A.S., Stepanova Yu.V. Giant congenital melanocytic nevus on the face. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta = Pediatric Traumatology, Orthopaedics, and Reconstructive Surgery 2015;3(2):56–60. (In Russ.)].
- Шнайдер Н.А., Горелов А.И. Нейрофиброматоз 1-го типа: болезнь Реклингхаузена. Сибирское медицинское обозрение 2007;44(3):91–5. [Shnayder N.A., Gorelov A.I. Neurofibromatosis type 1: von Recklinghausen's disease. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review 2007;44(3):91–5. (In Russ.)].
- Шнайдер Н.А., Шаповалова Е.А., Молгачев А.А. и др. Клиническое наблюдение поздней диагностики болезни Реклингхаузена у 18-летнего юноши. Международный неврологический журнал 2011;1(39):25–36. [Shnayder N.A., Shapovalova E.A., Molgachev A.A. et al. Clinical observation of the lately diagnosed von Recklinghausen's disease in a 18-year-old youth. Mezhdunarodnyy nevrologicheskii zhurnal = International Neurological Journal 2011;1(39):25–36. (In Russ.)].
- Bujan M.M., Cervini A.B., Persico S. et al. Neurocutaneous melanosis. Case report and literature review. Arch Agent Pediatr 2011;109(6):109–12. DOI: 10.1590/S0325-00752011000600011. PMID: 22231876.
- Chen Y., Klonowski P.W., Lind A.C. et al. Differentiating neurotized melanocytic nevi from neurofibromas using Melan-A (MART-1) immunohistochemical stain. Arch Pathol Lab Med 2012;136(7):810–5. DOI: 10.5858/arpa.2011-0335-OA. PMID: 22742554.
- Gowda V.K., Basude A., Srinivas S.M. et al. Giant melanocytic nevi with neurocutaneous melanosis masquerading as neurofibromas. J Pediatr Neurosci 2016;11(3):258–60. DOI: 10.4103/1817-1745.193357. PMID: 27857802.
- Habif T.P. Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy. 6th edn. Philadelphia: Saunders, 2015. 1064 p.
- Hadj I., Meziane M., Harmouch T. et al. Giant congenital melanocytic nevus with neurofibroma-like lesions and onset of vitiligo. J Dermatol Surg 2015;19(1):58–61. DOI: 10.1016/j.jdds.2014.08.002.
- Sawicka E., Szczygielski O., Zak K. et al. Giant congenital melanocytic nevus: selected aspects of diagnostics and treatment. Med Sci Monit 2015;21(11):123–32. DOI: 10.12659/MSM.891279. PMID: 25577155.
- Shang Z., Dai T., Ren Y. Neurofibroma and lipoma in association with giant congenital melanocytic nevus coexisting in one nodule: a case report. Int J Clin Exp Med 2015;8(7):11048–51. PMID: 26379904.
- Singh N., Chandrashekar L., Kar R. et al. Neurotized congenital melanocytic nevus resembling a pigmented neurofibroma. Indian J Dermatol 2015;60(1):46–50. DOI: 10.4103/0019-5154.147789. PMID: 25657396.
- Tønseth K. A., Filip C., Hermann R. et al. Extraordinary large giant congenital melanocytic nevus treated with Integra dermal regeneration template. Plast Reconstr Surg Glob Open 2015;3(7):469. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000454. PMID: 26301158.
- Viana A.C.L., Gontijo B., Bittencourt F.V. Giant congenital melanocytic nevus. An Bras Dermatol 2013;88(6):863–78. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20132233. PMID: 24474093.
- Von Recklinghausen F. Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Berlin: Hirschwald, 1882. 138 p.

Поступила: 5.05.2017. Рецензирование: 15.05.2017. Принята в печать: 07.06.2017

Received: 5.05.2017. Reviewing: 15.05.2017. Accepted for publication: 07.06.2017

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» № 1/2017, стр. 65:

1-й вопрос — ответ 6;
2-й вопрос — ответ 6;

3-й вопрос — ответ 3;
4-й вопрос — ответ 10;

5-й вопрос — ответ 9.

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 типы приступов характерны для юношеской миоклонической эпилепсии?

1. Миоклонические приступы.
2. Фокальные моторные приступы.
3. Фокальные сенсорные приступы.
4. Типичные абсансы.
5. Атипичные абсансы.
6. Генерализованные судорожные приступы.
7. Эпилептические спазмы.
8. Все перечисленные типы приступов.
9. Ни один из перечисленных типов приступов.
10. Верны 1, 4, 6.
11. Верны 1, 5, 6.

II. Какие изменения на электроэнцефалограмме характерны для юношеской миоклонической эпилепсии?

1. Короткие генерализованные разряды быстрой эпилептиформной активности полиспайк–волна с частотой 3–6 Гц.
2. Гипсаритмия.
3. Разряды медленных комплексов пик–волна с частотой менее 2,5 Гц.

III. Какие электроэнцефалографические признаки характерны для юношеской миоклонической эпилепсии?

1. Основная активность фона сохранена.
2. Замедление основной активности фоновой записи.

IV. Как классифицируется юношеская миоклоническая эпилепсия?

1. Генетическая форма эпилепсии.
2. Структурная форма эпилепсии.
3. Идиопатическая форма эпилепсии.
4. Симптоматическая форма эпилепсии.
5. Генерализованная форма эпилепсии.
6. Фокальная форма эпилепсии.
7. Верны 1, 3, 5.
8. Верны 1, 3, 6.

V. Какие данные магнитно-резонансной томографии характерны для юношеской миоклонической эпилепсии?

1. Отсутствие специфических нарушений.
2. Фокальная кортикальная дисплазия.
3. Полимикрогирия.
4. Диффузная корковая атрофия.
5. Перивентрикулярная лейкопатия.

VI. Какие препараты применяются в лечении юношеской миоклонической эпилепсии?

1. Вальпроат.
2. Карбамазепин.
3. Окскарбазепин.
4. Сультам.
5. Вигабатрин.
6. Руфинамид.
7. Прегабалин.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Русский журнал детской неврологии», следует руководствоваться **следующими 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** и словосочетаний должно составлять от 3 до 10.

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 неочеприятных 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.

