

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Причины когнитивных
и психических нарушений
при эпилепсии*

*Неврологические проявления
болезни Фабри у детей и подростков*

*Мутации в гене ARX: клинические,
электроэнцефалографические
и нейровизуализационные
особенности*

*Варианты патоморфоза
клинической картины фокальных
эпилепсий*

*Тетракозактид в лечении
синдрома Веста*

ТОМ 12

№

3

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

С 2015 г. 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)

ТОМ 12
№ 3
2017

ОСНОВАН В 2006 Г.

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
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 М.А. Андросова
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. № 3. 1–68.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 88083

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколог»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов Алихан Амуллахович, 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 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 «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)

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

Маслова Ольга Ивановна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения 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, нейроредиад, президент научного совета Французского фонда по исследованию эпилепсии (Париж, Франция)

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

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

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

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

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

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
№ 3
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 M.A. Androsova
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 (ППИ 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. №3. 1–68.

© 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 Yuri I.**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, Russia)
- Malmberg Sergey A.**, MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)
- Maslova Olga I.**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the Research Institution Scientific Center of Child Health (Moscow, Russia)
- Prusakov Vladimir F.**, MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)
- Rudakova Irina G.**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)
- Kholin Alexey A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

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

FOREIGN EDITORS

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). 7

М.Г. Амирханян, А.С. Котов, Ю.В. Елисеев, А.В. Шаталин

Варианты патоморфоза клинической картины фокальных эпилепсий 34

М.Е. Фарносова, Р.Г. Гамирова

Сравнительный анализ результатов терапии синдрома Веста тетракозактидом и другими антиэпилептическими препаратами 44

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

К.В. Фирсов, А.С. Котов

Неврологические проявления болезни Фабри у детей и подростков. 51

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

И.В. Иванова, К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова, Н.Е. Кваскова, А.С. Петрухин

Мутации в гене *ARX*: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов 58

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

Тестовый контроль. 68

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva

The formation of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with disease and treatment (a review of literature and case reports) 7

M.G. Amirkhanian, A.S. Kotov, Yu.V. Eliseev, A.V. Shatalin

Focal epilepsies: pathomorphosis types 34

M.E. Farnosova, R.G. Gamirova

Comparative analysis of therapy outcomes in patients with West syndrome receiving tetracosactide and other antiepileptic drugs 44

REVIEWS AND LECTURES

A.S. Kotov, K.V. Firsov

Neurological manifestations of Fabry disease in children and adolescents 51

CASE REPORTS

I.V. Ivanova, K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M.Yu. Bobylova, N.E. Kvaskova, A.S. Petrukhin

Mutations in the *ARX* gene: clinical, electroencephalographic and neuroimaging features in 3 patients 58

ADVANCED TRAINING

Test Check. 68

Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

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

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Когнитивные и психические нарушения достаточно часто встречаются при эпилепсии и значительно снижают качество жизни пациентов и членов их семей. Примерно у 35 % пациентов, несмотря на лечение, сохраняются различные нарушения интеллекта, поведения, аффективной сферы разной степени выраженности. В целом психические (аффективные, тревожные и психотические) расстройства встречаются при эпилепсии в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции. Наиболее часто встречается депрессия: распространенность депрессии и тревоги при эпилепсии варьирует от 20 до 55 % (и более чем у 50 % пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, особенно эпилепсией височной доли). Дети являются особенно уязвимой категорией пациентов: кроме стойких нарушений интеллекта (умственная отсталость) у них возможны специфические нарушения в виде задержки психического и речевого развития, трудностей обучения, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью.

Причинами когнитивных и психических нарушений у больных эпилепсией могут быть непосредственно фактор, лежащий в основе эпилепсии (генетическое заболевание, структурный дефект мозга и др.), эпилептические приступы, интериктальная эпилептиформная активность, побочные эффекты антиэпилептических препаратов (АЭП). Во многих случаях у больного эпилепсией сочетаются несколько из этих причин, и нередко трудно бывает определить, какая из них ведущая. Вклад конкретных факторов оценить достаточно сложно, так как разные факторы могут оказывать независимое различное влияние на когнитивные нарушения. На некоторые из перечисленных причин, лежащих в основе когнитивных и психических нарушений при эпилепсии, можно повлиять и таким образом уменьшить существующий риск. К таким мерам относятся ранняя диагностика и эффективное адекватное лечение эпилептической энцефалопатии, как можно более ранний контроль приступов, оправданное назначение АЭП у детей с когнитивными нарушениями неизвестной этиологии и частыми эпилептиформными разрядами на электроэнцефалограмме, тщательный контроль когнитивных побочных эффектов АЭП и оценка соотношения польза — риск, раннее хирургическое лечение пациентов с резистентностью к терапии. Безусловно, важную роль в лечении эпилепсии играет применение АЭП с наиболее благоприятным профилем влияния на когнитивные функции. При лечении эпилепсии у детей особенно важно отдавать предпочтение АЭП, не оказывающим негативного влияния на когнитивную сферу.

Ключевые слова: эпилепсия, нарушение когнитивных функций, психические нарушения, депрессия, психоз, антиэпилептические препараты, побочные эффекты

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33

THE FORMATION OF COGNITIVE AND MENTAL DISORDERS IN EPILEPSY: THE ROLE OF VARIOUS FACTORS ASSOCIATED WITH DISEASE AND TREATMENT (A REVIEW OF LITERATURE AND CASE REPORTS)

K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva

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

Cognitive and mental disorders often occur in patients with epilepsy and significantly reduce the quality of life of patients and their families. Approximately in 35 % of patients, despite treatment, various violations of intelligence, behavior, affective sphere of different degree of severity are preserved. In general, mental (affective, anxious and psychotic) disorders occur in epilepsy 2–3 times more often than in the general population. The most common is depression: the occurrence of depression and anxiety in epilepsy varies from 20 to 55 % (and more than 50 % of patients with refractory focal epilepsy, especially epilepsy of the temporal lobe of the brain). Children are a particularly vulnerable category of patients: in addition to persistent intellectual disabilities (mental retardation), they may have specific impairments in the form of mental and speech development delay, learning difficulties, attention deficit hyperactivity disorder.

Causes of cognitive and mental disorders in epilepsy can directly be the factor underlying epilepsy (genetic disease, structural brain defect, etc.), epileptic seizures, interictal epileptiform activity, side effects of antiepileptic drugs (AED). In many cases, a patient with epilepsy combines several of these causes, and it is often difficult to determine which one cause is leading. The contribution of specific factors is difficult to estimate, because different factors can have an independent different effect on cognitive impairment. Some of causes underlying cognitive and mental disorders in epilepsy can be influenced and thus reduce the existing risk. Such measures include early diagnosis and effective adequate treatment of epileptic encephalopathy, as early as possible control of seizures, justified appointment of AED in children with cognitive impairment of unknown etiology and frequent epileptiform discharges on the electroencephalogram, careful monitoring

of cognitive side effects of AED and assessment of benefit–risk ratio, early surgical treatment of patients with resistance to therapy. Of course, the use of AED with the most favorable profile of influence on cognitive functions plays an important role in the treatment of epilepsy. In the treatment of epilepsy in children, it's especially important to give preference to AED, which doesn't negatively influence on the cognitive sphere.

Key words: *epilepsy, cognitive impairment, mental disorders, depression, psychosis, antiepileptic drugs, side effects*

Благодаря значительному прогрессу в сфере диагностики и лечения эпилепсии в настоящее время это заболевание считается курабельным. При правильно подобранном лечении примерно у 60–70 % пациентов наступает ремиссия или наблюдается снижение частоты приступов более чем на 50 % [4, 13]. Тем не менее остается нерешенным еще целый ряд вопросов, включая достаточно высокий процент (не менее 30 %) резистентных к лечению форм заболевания и проблемы, связанные со снижением качества жизни при эпилепсии. Большое значение в определении качества жизни при данном заболевании как для самого пациента, так и (нередко) для членов его семьи имеет влияние на когнитивные функции, настроение и поведение. При этом негативное влияние на когнитивные и психические функции пациентов может оказывать как само заболевание, так и его лечение.

Хотя более 50 % больных эпилепсией не имеют выраженных когнитивных и психических нарушений даже при продолжении приступов, примерно у 35 % пациентов, несмотря на лечение, сохраняются различные нарушения интеллекта, поведения, аффективной сферы разной степени выраженности [12].

Когнитивные нарушения (нарушения высших корковых функций) и поведенческие расстройства могут предшествовать дебюту эпилепсии, могут появляться после начала приступов, могут прогрессировать по мере развития заболевания [25]. Возможно как глобальное нарушение когнитивных функций, охватывающее все функциональные домены, так и парциальное нарушение отдельных функций, например, памяти и внимания. Наряду с неспецифическими нарушениями выделены отдельные расстройства, чаще встречающиеся при эпилепсии в связи с определенной локализацией поражения или приемом конкретных антиэпилептических препаратов (АЭП). В том числе к ним относят специфические нарушения памяти при гиппокампальном склерозе и трудности подбора слов после хирургического лечения данной формы или при приеме топирамата и др. Одной из наиболее частых жалоб и объектом исследований когнитивных нарушений при эпилепсии в условиях приема АЭП является так называемое когнитивное замедление (торможение) — снижение скорости мыслительных процессов [39].

Специфичной для детей с эпилепсией является возможность формирования под влиянием заболевания и лечения не только стойких нарушений интеллекта

(умственная отсталость), но также и задержки психического и речевого развития, трудностей обучения. Кроме того, одна из специфических проблем у детей с эпилепсией — проявление синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), характеризующегося гиперактивностью, невнимательностью, импульсивностью, нарушением программирования и контроля. СДВГ встречается у 7–9 % детского населения, но среди детей с эпилепсией его распространенность достигает 20–50 % [87]. В настоящее время между исследователями продолжается дискуссия о том, отличается ли СДВГ при эпилепсии от данного расстройства у детей, не страдающих эпилепсией. Иными словами, является ли в случае СДВГ при эпилепсии дефицит внимания первичным или формируется вторично как замедление процессов переработки информации в результате воздействия эпилептического процесса или АЭП [87].

В целом дети с эпилепсией являются особенно уязвимой категорией в отношении высокого риска развития когнитивных, поведенческих и психических нарушений. По данным проведенного в Великобритании популяционного исследования CESS (Children with Epilepsy in Sussex Schools) с применением современных диагностических инструментов (Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV, DSM-IV), у 80 % детей были выявлены поведенческие и/или когнитивные нарушения, у 40 % — интеллектуальные нарушения, у 33 % — СДВГ, у 21 % — аутистическое расстройство [67].

Пациенты с эпилепсией часто страдают от сопутствующих аффективных нарушений, особенно депрессии. Распространенность депрессии и тревоги у пациентов с эпилепсией, по данным разных исследований, варьирует от 20 до 55 % [15] и более высока при резистентности приступов к лечению. По данным L.S. Boylan (2004), распространенность депрессии достигает 54 % у пациентов с резистентными формами эпилепсии, наблюдающихся в специализированных центрах [24]. Например, в систематическом обзоре K.M. Fiest и соавт. (2013) распространенность активной депрессии среди 29 891 пациентов с эпилепсией составила 23,1 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 20,60–28,31), отношение шансов (ОШ) для активной депрессии при эпилепсии — 2,77 (95 % ДИ 2,09–3,67). Для 5454 пациентов с эпилепсией, участвующих в 5 исследованиях, частота развития депрессии на протяжении жизни составила 13 % (95 % ДИ 5,1–33,1),

ОШ (3 исследования, 4195 пациентов) 2,20 (95 % ДИ 1,07–4,51) [35].

При эпилепсии также возможны психотические нарушения. Характерным именно для этого заболевания вариантом интериктального психоза является синдром насильственной нормализации, составляющий 8 % всех случаев психозов при эпилепсии (P. Wolf, 1991) [12]. Частота аффективных и психотических нарушений еще более высока при резистентной мезиальной височной эпилепсии по причине связи данных отделов с лимбической системой, отвечающей за регуляцию эмоций. Депрессия выявляется более чем у 50 % пациентов с резистентной фокальной эпилепсией, особенно эпилепсией височной доли (C.E. Elger, D. Schmidt, 2008). Отмечена важная роль в развитии депрессии палеокортикальной височной эпилепсии (A. Quiske и соавт., 2000). Большинство авторов отмечают более частое развитие депрессии у больных со сложными парциальными приступами, особенно исходящими из височной доли (L. Altshuler и соавт., 1990; O. Mendez и соавт., 1986), а также у больных с полиморфизмом приступов (B. Dodrill и соавт., 1986) [1].

В целом психические (аффективные, тревожные и психотические) расстройства встречаются при эпилепсии в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции [48].

Тяжелые депрессивные и психотические нарушения представляют особую опасность для больных и их окружения и требуют своевременного выявления и адекватной терапии. Особенности психических расстройств, связанные с применением АЭП, будут рассмотрены далее.

Можно выделить несколько возможных причин когнитивных и психических нарушений у больных эпилепсией [45]:

- фактор, лежащий в основе эпилепсии (генетическое заболевание, структурный дефект мозга и др.);
- эпилептические приступы;
- интериктальная эпилептиформная активность;
- побочные эффекты (ПЭ) АЭП.

Th. Deonna и E. Roulet-Perez (2007) указывают на ряд заболеваний, которые нередко приводят к развитию эпилепсии в сочетании с когнитивными нарушениями [31]. К ним относятся:

- хромосомные заболевания, ассоциированные с эпилепсией;
- пороки развития головного мозга;
- приобретенное поражение головного мозга;
- эпилептические синдромы с регрессом когнитивных функций (эпилептические энцефалопатии);
- эпилептические синдромы, сопровождающиеся постоянной продолженной пик-волновой активностью в фазу медленного сна;

- заболевания из группы нарушений обмена веществ, ассоциированные с эпилепсией.

Важно учитывать, что у одного пациента в основе когнитивных и психических нарушений могут лежать несколько указанных причин (как правило, именно так и бывает). Вклад конкретных факторов оценить достаточно сложно, так как разные факторы могут оказывать независимое различное влияние на когнитивные нарушения при эпилепсии. В настоящее время продолжают множественные исследования, целью которых является оценка независимого вклада разных факторов в развитие нарушений когнитивной и психической сферы при эпилепсии. Например, в исследовании E. Grevers и соавт. (2016) с участием 80 взрослых пациентов с криптогенной фокальной эпилепсией оценивали скорость мыслительных процессов и скорость психомоторных реакций с помощью нейропсихологических тестов (теппинг-тест и время реакции) и определяли корреляцию полученных данных с различными факторами при эпилепсии (эпилептические приступы, возраст и уровень образования пациента, схема терапии). Авторы сообщили, что лечение и приступы оказывают независимое различное влияние на скорость психомоторных реакций. Установлена связь скорости переработки сложной информации с наличием у пациента тонико-клонических приступов, в то время как скорость выполнения менее сложных заданий большей степени коррелировала с наличием ПЭ АЭП [39].

На некоторые из перечисленных причин, лежащих в основе когнитивных и психических нарушений при эпилепсии, можно повлиять и таким образом уменьшить существующий риск. К таким мерам относятся ранняя диагностика и эффективное адекватное лечение эпилептической энцефалопатии, как можно более ранний контроль приступов, оправданное назначение АЭП у детей с когнитивными нарушениями неизвестной этиологии и частыми эпилептиформными разрядами на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), тщательный контроль когнитивных ПЭ АЭП и оценка соотношения польза–риск, раннее хирургическое лечение пациентов с резистентностью к терапии [25]. Безусловно, важную роль в лечении эпилепсии играет применение АЭП с наиболее благоприятным профилем влияния на когнитивные функции.

С другой стороны, некоторые из факторов, лежащих в основе когнитивных нарушений при эпилепсии, в настоящее время не поддаются контролю (например, генетические нарушения и хромосомные аномалии).

Роль этиологии эпилепсии в развитии когнитивных нарушений

Причина, лежащая в основе эпилепсии, является и основным фактором негативного влияния заболевания на когнитивные функции. Как приобретенные причины (черепно-мозговая травма,

гипоксически-ишемическое перинатальное поражение головного мозга, мезиальный височный склероз в результате длительных фебрильных приступов и др.), так и генетические заболевания (туберозный склероз, синдромы ломкой X-хромосомы, Ретта, Драве и многие другие) обычно вызывают не только эпилептические приступы, но и выраженные когнитивные нарушения [42].

Можно выделить 2 основные этиологические группы, лежащие в основе эпилепсии и часто играющие значимую роль в развитии когнитивных и психических нарушений: генетические и хромосомные аномалии и структурные нарушения в мозге.

Итак, в основе заболевания могут лежать **генетические и хромосомные аномалии**, ассоциированные с набором фенотипических признаков, включающих как эпилептические приступы, так и выраженные когнитивные нарушения (например, синдромы Дауна, Ангельмана, Драве и др.). В настоящее время описано несколько сотен моногенных синдромов, ассоциированных с комбинацией эпилепсии и когнитивных нарушений. Если учитывать синдромы с полигенным типом наследования и хромосомные аномалии, то число данных заболеваний значительно выше. Механизмы, лежащие в основе генетических нарушений при генетических синдромах, различны и в настоящее время не до конца изучены. Например, при синдроме Драве в развитии когнитивных нарушений играет роль каналопатия.

Для выявления данного этиологического фактора и установления точного диагноза применяют современные высокоразрешающие методы генетического исследования: хромосомный микроматричный анализ (для выявления аномалий хромосом), специфические панели генов (особенно эпилептическая панель) и секвенирование экзома (для выявления мутаций в генах).

Несмотря на то что генетические исследования у ребенка могут быть ассоциированы с рядом этических проблем и переживаний родителей, родителям необходимо объяснить, что установление точного диагноза генетического заболевания играет очень важную роль, а именно:

- защищает семью от многих ненужных в данном случае и нередко дорогостоящих исследований (в том числе в рамках прехирургической диагностики);
- позволяет определить прогноз заболевания, в том числе и в отношении возможностей двигательного и интеллектуального развития ребенка;
- в ряде случаев позволяет проводить специфическое медикаментозное лечение синдрома;
- позволяет провести своевременное обследование для выявления и коррекции нарушений

при синдромах, ассоциированных с пороками развития мозга и поражением внутренних органов (так, например, туберозный склероз ассоциирован с поражением сердца, почек, легких и со специфическим поражением мозга (образование тубервов и доброкачественных опухолей), нередко являющимся показанием к хирургическому лечению);

- позволяет избежать нецелесообразного хирургического вмешательства, так как при одних синдромах хирургическое лечение эпилепсии показано и эффективно (например, при туберозном склерозе), а при других оно неэффективно и не показано;
- в некоторых случаях уточнение этиологии генетического заболевания определяет выбор реабилитационных мероприятий и методик для коррекционных занятий с логопедом, дефектологом, так как известно, что при одних заболеваниях ребенок не сможет овладеть навыками самостоятельной ходьбы, а при других он не сможет говорить, несмотря на интенсивные занятия (например, дети с синдромом Ангельмана не формируют активную речь, но могут научиться общаться с окружающими при помощи языка жестов). Кроме того, в структуру ряда синдромов входят аутистические проявления, требующие применения специальных методик для развития навыков общения;
- при выявлении генетической патологии у ребенка проводимые далее генетические исследования у родителей крайне важны для дальнейшего прогнозирования потомства.

На последнем международном эпилептологическом конгрессе в Барселоне в 2017 г. был введен термин «энцефалопатия развития» (developmental encephalopathy) наряду с хорошо известным «эпилептическая энцефалопатия» [73]. При энцефалопатиях развития когнитивные и поведенческие нарушения вызваны самим заболеванием (например, генетическим синдромом) и их течение не зависит от лечения АЭП [73]. Именно генетические и хромосомные аномалии лежат в основе энцефалопатии развития. Этот термин введен для описания группы энцефалопатий с дебютом в раннем возрасте, характеризующихся сочетанием когнитивных нарушений и расстройства аутистического спектра (включая нарушения социального взаимодействия, развития речи и стереотипии).

Описан ряд генов, мутации в которых могут стать причиной энцефалопатии развития: *ARX*, *FOG1*, *MEF2C*, *MEDP2*, *PURA*, *TCF4*, *ZEB2*, *CDKL5*, *CNTNAP2*, *NPXN1*, *UBE3A*, *SCN2A*. При этом заболевании выраженные интеллектуальные и поведенческие нарушения обусловлены генетическими мутациями

и не зависят от наличия или отсутствия у пациентов эпилептических приступов и эпилептиформной активности на ЭЭГ. При наличии у них эпилепсии и/или выраженной эпилептиформной активности наблюдается сочетание энцефалопатии развития с эпилептической энцефалопатией. В этих случаях факторы, связанные с эпилепсией и эпилептиформной активностью на ЭЭГ, наряду с генетическими факторами вносят вклад в развитие когнитивных нарушений (значительно усугубляя их), однако, вероятно, не являются определяющими. В случае успешного лечения эпилепсии — купирования приступов и блокирования эпилептиформной активности — проявления эпилептической энцефалопатии прекращаются, но когнитивные нарушения персистируют как результат продолжающейся энцефалопатии развития, которая уже не обусловлена влиянием факторов, связанных с эпилепсией [77]. Таким образом, эпилептические энцефалопатии у данной категории пациентов представляют собой подгруппу энцефалопатий развития [77], которые могут иметь генетическую природу (например, синдром Леннокса—Гастро может быть вызван мутациями в генах *GABRB3*, *ALG13*, *SCN8A*, *STXBP1*, *DNM1*, *FOXG1*, *CHD2*) [55].

K. F. Swaiman (2017) приводит в пример случаи дупликации 14q12 с вовлечением гена *FOXG1*: начало заболевания с инфантильных спазмов и гипсаритмии на ЭЭГ, хороший ответ на гормональную терапию с прекращением приступов и исчезновением гипсаритмии, отсутствие проявлений эпилепсии в дальнейшем на фоне формирования тяжелых когнитивных нарушений и выраженных проявлений расстройства аутистического спектра. Таким образом, течение эпилепсии при хромосомной аномалии с вовлечением гена *FOXG1* не является определяющим фактором естественного течения заболевания, которое началось с эпилептической энцефалопатии и в дальнейшем протекало в форме энцефалопатии развития [77].

В большинстве случаев энцефалопатии развития не сопровождаются выраженными аномалиями структуры мозга, но часто встречается микроцефалия и такие неспецифические изменения, как агенезия мозолистого тела и гипоплазия червя мозжечка [77]. Однако мутации в некоторых генах, лежащих в основе энцефалопатии развития, могут вызывать спектр состояний, некоторые из которых сопровождаются аномалиями развития мозга. Так, например, мутации в гене *ARX* (первая описанная генетическая причина эпилептической энцефалопатии) могут вызывать спектр заболеваний в рамках энцефалопатии развития, включая X-сцепленную лиссэнцефалию [3].

В основе эпилепсии и когнитивных нарушений также могут лежать **структурные нарушения в веществе мозга** (последствия перинатального поражения головного мозга, черепно-мозговых травм, инсультов,

нейроинфекций, опухолей головного мозга и др.). Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обязательно входит в программу обследования при эпилепсии, особенно в случаях подозрения на симптоматическую структурную эпилепсию.

Макроструктурные нарушения обнаруживаются при проведении стандартного МРТ-исследования, и определение их характера, локализации и распространения играет прогностическое значение, влияет на выбор АЭП (так как существует целый ряд препаратов, в том числе из группы новых, показанных при структурных фокальных эпилепсиях), а также на определение показаний к хирургическому лечению эпилепсии в случае ее резистентности.

Локализация и характер очага поражения могут играть важную роль для прогноза в отношении когнитивных функций. Известно, что выраженные когнитивные нарушения чаще встречаются при поражении височных и лобных долей. Например, характерным нарушением для височной эпилепсии является семантическая вербальная беглость, при этом возможно сохранение других компонентов когнитивных функций [17], а следствием хирургического лечения при мезиальном височном склерозе нередко являются трудности подбора слов.

В последние годы все чаще обнаруживается, что в основе резистентных к терапии форм эпилепсии в сочетании с когнитивными нарушениями лежат пороки развития коры головного мозга — фокальные кортикальные дисплазии (ФКД). ФКД являются одной из основных причин резистентных к терапии фокальных эпилепсий. По данным R. L. Leventer и соавт. (1999), ожидаемая частота нарушений кортикального развития (НКР) как этиологического фактора резистентных форм эпилепсии у детей составляет 25–40 %, при этом около 75 % больных с НКР страдают эпилепсией [7]. По данным J. V. Alexandre и соавт. (2010), НКР являются этиологическим фактором эпилепсии у 14,7 % всех больных эпилепсией, а обобщенная распространенность ФКД среди больных эпилепсией составляет 5–10 %. До 30 % всех случаев инфантильных спазмов имеют в своей этиологии различные кортикальные дисплазии [7].

Очень важно, что данные нарушения нередко не обнаруживаются при проведении МРТ в стандартном режиме, и подозрение на данную патологию требует проведения высокоразрешающей МРТ (не менее 1,5 Т) по специальной эпилептологической программе под наркозом. Однако даже при применении самых лучших в нашей стране высокоточных методов МРТ, диагностика ФКД нередко затруднена и требует сложного и дорогостоящего прехирургического обследования, включающего многосуточный видео-ЭЭГ-мониторинг по системе 10–10 с обязательной регистрацией

эпилептических приступов, методы магнитоэнцефалографии, позитронно-эмиссионной томографии, однокотонной эмиссионной компьютерной томографии и иногда применение инвазивных электродов. Целью данного обследования является определение возможности хирургического лечения и уточнение локализации эпилептического очага.

Локализация ФКД может оказывать влияние на характер когнитивных нарушений. Например, при эпилепсии, связанной с ФКД, проявляющейся эпилептическими спазмами и гипсаритмией на ЭЭГ в младенческом возрасте, описана зрительная агнозия и аутистическое поведение при локализации структурного очага в затылочных отделах [60]. При поражении лобных отделов у пациентов этой категории может наблюдаться наличие разнообразных стереотипов с отсутствием интереса к окружающему миру [33].

Однако если говорить о локализации очага, то, как правило, трудно определить, что имеет определяющее значение: локализация структурного дефекта, локализация интериктальной эпилептиформной активности или ее распространение на другие отделы. Многочисленные данные показывают, что, вероятно, наибольшее повреждение вызывает постоянное распространение эпилептиформной активности на соседние области и на противоположную сторону по механизму вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) и постоянная «бомбардировка» здоровых функционально активных отделов [7, 10].

Роль эпилептических приступов в развитии когнитивных нарушений

Продолжающиеся эпилептические приступы могут вызывать стойкие и прогрессирующие изменения нейронных связей, а в ряде случаев и структуры мозга. Предполагается, что более ранний контроль приступов улучшает прогноз в отношении когнитивных функций [25]. Многие авторы считают, что именно ранний возраст дебюта приступов имеет определяющее значение для нарушения когнитивных функций при резистентности к терапии таких приступов [42]. По мнению G.L. Holmes (2016), несмотря на то, что этиология эпилепсии, очевидно, играет ведущую роль для когнитивного развития, приступы с дебютом в раннем возрасте независимо от этиологии заболевания могут привести к когнитивным нарушениям [42]. Например, в исследовании нейропсихологических функций у детей с резистентной эпилепсией, вызванной фокальной кортикальной дисплазией [52], было показано, что основными факторами, связанными с когнитивными нарушениями, были возраст дебюта эпилепсии и распространенность дисплазии (ее локализация играла меньшую роль), и каждый из этих факторов вносил независимый вклад в формирование когнитивных нарушений. В этом исследовании

участвовали дети, у которых было проведено хирургическое лечение и верифицирована дисплазия. Ранний дебют эпилепсии вызывает нарушение периода, критического для развития, что приводит к плохому прогнозу в отношении когнитивных функций [52]. Дебют эпилептических приступов на 1-м году жизни — основной прогностически неблагоприятный фактор развития тяжелых когнитивных нарушений, особенно при наличии инфантильных спазмов и гипсаритмии на ЭЭГ [43].

Так как в клинической практике крайне сложно различить влияние приступов (их частоты, характера, продолжительности) и влияние этиологии эпилепсии и лечения, информация о влиянии приступов получена преимущественно в исследованиях на животных в связи с тем, что используемые модели позволяют контролировать этиологию и лечение и независимо изучать нейробиологические основы когнитивных нарушений, вызванных приступами. Исследования на животных показывают, что эпилептические приступы на ранних этапах жизни не приводят к гибели клеток мозга у грызунов, но вызывают изменения нейрогенеза и синаптогенеза, процессов возбуждения и торможения, сетевых взаимодействий и временного кодирования. Эти морфологические и физиологические нарушения ассоциируются с расстройством когнитивных навыков [42].

Роль интериктальной эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме в развитии когнитивных и психических нарушений

Эпилептические энцефалопатии детского возраста представляют собой формы эпилепсии, при которых не только сами приступы, но и эпилептиформная активность может приводить к тяжелым нарушениям высших психических функций. При эпилептических энцефалопатиях эпилептическая активность сама по себе может способствовать возникновению тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений кроме и сверх тех нарушений, которые являются ожидаемыми при самом заболевании (например, при кортикальных мальформациях) и которые с течением времени могут ухудшаться [22]. Механизмы влияния эпилептиформной интериктальной активности на когнитивные функции недостаточно изучены, однако считается, что такие разряды оказывают повреждающее влияние на межнейронные взаимодействия во внутренних нейронных сетях мозга [44].

К эпилептическим энцефалопатиям относят ряд форм с дебютом в младенческом и раннем детском возрасте (включая раннюю миоклоническую энцефалопатию, синдромы Отахара, Веста, Леннокса—Гасто, Драве и некоторые другие), а также ряд форм эпилепсии с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна и более поздним дебютом

в детском возрасте (включая синдромы Ландау—Клеффнера и псевдо-Леннокса, а также электрический эпипептический статус в фазу медленного сна (ЭЭСМ)).

Важно, что для ряда эпилептических энцефалопатий характерны специфические ЭЭГ-паттерны, в том числе гипсаритмия всех вариантов (синдром Веста), включая паттерн разряд—угнетение (синдром Отахара), и продолженные диффузные медленные пиковолновые разряды с частотой менее 2,5 Гц (синдром Леннокса—Гасто).

Для синдромов с продолженной пик-волновой активностью во время медленного сна (ПЭМС) характерно сочетание феномена ПЭМС и доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) на ЭЭГ, однако ДЭПД при эпилептических энцефалопатиях регистрируются высоким индексом мультирегионально, с резким нарастанием во сне и диффузным распространением.

ЭЭСМ — характерный пример эпилептической энцефалопатии, характеризующейся глобальным нарушением когнитивных функций; при этом приступы могут и отсутствовать (21,5 % случаев, по нашим данным) и диагноз устанавливается на основании сочетания выраженных когнитивных нарушений с типичными ЭЭГ-паттернами [5, 6, 8]. При синдроме Ландау—Клеффнера в клинической картине отчетливо преобладают речевые нарушения (приобретенная эпилептическая афазия), а при синдроме псевдо-Леннокса — частые приступы, склонные к статусному течению. Как правило, феномен ПЭМС на ЭЭГ при синдромах Ландау—Клеффнера и псевдо-Леннокса имеет временный характер, а при ЭЭСМ наиболее выражен и постоянен, что обуславливает именно глобальное нарушение когнитивных функций [71]. А. Arzimanoglou и соавт. (2004) выделяют следующие основные синдромы когнитивных нарушений при ЭЭСМ:

- нарушение функции лобных долей (дефицит внимания, импульсивность, агрессивность, инфантилизм);
- нарушение обучения (дислексия, дисграфия, дискалькулия);
- локально-обусловленные когнитивные нарушения (вербальные, зрительно-пространственные и др.);
- симптомы выпадения высших корковых функций (афазия, апраксия, игнорирование половины пространства и др.) [18].

У всех пациентов с ЭЭСМ возникают трудности обучения, большинство больных не в состоянии обучаться по программе массовой школы. Характерно наличие выраженного дефицита внимания (обычно в сочетании с гиперактивностью), быстрой истощаемости, проявлений психического инфантилизма [8]. Примерно у 25 % пациентов возникают серьезные

нарушения поведения по типу аутистико-, психопато- или шизофреноподобного синдромов [37]. Психические нарушения в целом констатируются у 81 % больных ЭЭСМ (тревога, депрессия, импульсивность, фрустративность, стремление к разрушению и др.); проявления гиперактивности и дефицита внимания обнаруживают около 50 % пациентов, pervasive расстройства развития — до 70 % [23]. Степень выраженности когнитивных расстройств мало зависит от частоты и характера приступов и главным образом коррелирует с индексом диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ сна [71]. Когнитивный дефицит у больных ЭЭСМ во многом обусловлен нарушением функции лобных долей, о чем свидетельствует высокая частота обнаружения дизэксективного синдрома [2, 5, 8]. **Дизэксективный синдром** возникает при вовлечении дорсолатеральных отделов лобной коры (вследствие феномена ВБС и формирования «функционального ингибирования») и проявляется нарушением функции планирования целенаправленной деятельности, согласованности действий, «гибкости» в общении, расстройством памяти [9].

Согласно современной гипотезе С.А. Tassinari и соавт. (2012), продолженная диффузная эпилептиформная активность в медленном сне приводит к нарушению процессов синаптогенеза в развивающемся мозге ребенка и расстройству репаративной (восстановительной) функции сна. В результате этого происходит нарушение образования синаптических связей, что проявляется прежде всего расстройством памяти и усвоения нового материала. Н. Doose (2003) подчеркивал, что в основе патогенеза ЭЭСМ может лежать врожденная «недостаточность ингибиторных корковых механизмов во сне» [32].

Как и в ранее описанных ситуациях, в развитии когнитивных нарушений при этой группе эпилептических энцефалопатий играет роль совокупность следующих факторов:

- воздействие постоянной продолженной эпилептиформной активности. Данная активность должна иметь высокий индекс и, как правило, феномен ВБС (диффузное распространение). Однако возможна и бифронтальная активность, а также продолженная региональная или унилатеральная активность, ответственная за возникновение парциальных нарушений когнитивных функций [78];
- воздействие структурного дефекта;
- наличие генетического синдрома;
- неправильно подобранная терапия [23].

При синдроме Ландау—Клеффнера и других формах эпилептических энцефалопатий данной группы, сопровождающихся эпилептическими приступами, прогноз следует проводить отдельно для эпилептических приступов и речевых и когнитивных нарушений.

Прогноз относительно приступов всегда благоприятный: эпилептические приступы купируются, а эпилептиформная активность блокируется при наступлении пубертатного периода. Однако большинство авторов при наблюдении больных с синдромом Ландау–Клеффнера в анамнезе подчеркивают стойкость речевых и когнитивных нарушений. Согласно обобщенным данным F.R. Kleffner и W.M. Landau (2009), а также P. van Bogaert и соавт. (2009), относительно полное восстановление речевых функций возможно в 60 % случаев при синдроме Ландау–Клеффнера [51]. Прогностически неблагоприятное значение для восстановления речевой функции имеет длительное персистирование эпилептиформных изменений на ЭЭГ, особенно диффузных. К прогностически неблагоприятным факторам в отношении речевых и когнитивных нарушений относятся этиология синдрома Ландау–Клеффнера (идиопатический или симптоматический), ранний дебют эпилепсии (приступов и афазии), большая продолжительность (>18 мес) регистрации диффузных эпилептиформных аномалий на ЭЭГ (особенно ПЭМС), выраженные речевые и когнитивные нарушения в дебюте заболевания, применение АЭП, негативно влияющих на когнитивные функции [8].

При фокальных эпилепсиях, в том числе обусловленных ФКД, сопровождающихся развитием эпилептической энцефалопатии, на ЭЭГ нередко встречаются следующие паттерны: частые разряды ВБС или бифронтальные разряды, мультирегиональная эпилептиформная активность высоким индексом с формированием феномена ВБС.

Нарушения когнитивных функций у больных ФКД с наличием инфантильных спазмов обусловлены, с одной стороны, структурным дефектом, а с другой — персистированием гипсаритмии на ЭЭГ, причем последнее может быть более значимо [7]. Важным фактором неблагоприятного прогноза у детей с симптоматическими формами эпилепсии является постоянное распространение эпилептиформной активности из очага поражения на здоровое полушарие или на передние области мозга с 2 сторон по механизму ВБС. Например, при локализации очагов эпилептической активности при ФКД в задних отделах коры (типичная локализация ФКД Ia типа в заднем квадранте) по механизму ВБС может возникать постоянная «бомбардировка» эпилептиформной активностью передних отделов (из затылочных долей), начинающаяся еще до периода завершения созревания лобной коры, что может лежать в основе тяжелых когнитивных нарушений у данной группы детей, в том числе и формирования так называемого органического аутизма. Частое вовлечение затылочной коры в эпилептогенез при инфантильных спазмах может быть обусловлено более ранним ее созреванием по сравнению с передними

отделами мозга [33]. В связи с этим именно при данном типе и локализации ФКД в клинической картине наиболее часто преобладают не истинно фокальные, а псевдогенерализованные приступы: билатеральные тонические приступы, эпилептические спазмы, атонические и миотонические пароксизмы, а также атипичные абсансы [7]. Клинический симптомокомплекс может напоминать синдромы Леннокса–Гасто (тонические приступы, атипичные абсансы, пароксизмы падений) и Дозе (миоклонические, миотонические приступы, атипичные абсансы) [43]. ФКД I типа служит еще одним примером сложного взаимодействия факторов, лежащих в основе когнитивных нарушений при эпилепсии: структурного дефекта, наличия инфантильных (эпилептических) спазмов и их дебюта в раннем возрасте (в первые 2 года жизни, особенно на 1-м году жизни), гипсаритмии на ЭЭГ (особенно длительного персистирования данного паттерна), «бомбардировки» здоровой гемисферы эпилептиформной активностью, исходящей из пораженного полушария [43]. У больных с ФКД I типа риск развития умственной отсталости существенно выше, чем при ФКД II типа. Выраженные когнитивные и поведенческие расстройства у больных ФКД I типа (включая аутистическое поведение) не имеют тенденции к существенному улучшению после хирургического лечения даже в случае достижения полной ремиссии приступов [43]. Вместе с тем, по мнению M. Nemb и соавт. (2010), раннее (на 1-м году жизни) оперативное вмешательство во многих случаях позволяет существенно снизить риск выраженной умственной отсталости и нарушений поведения у пациентов [7].

Безусловно, при сочетании в развитии когнитивных функций при эпилепсии множества факторов очень сложно решить, какой из них является ведущим.

Другим примером подобного сочетания факторов при тяжелых формах симптоматической фокальной эпилепсии у детей служит туберозный склероз. Предполагается, что резистентные к терапии эпилептические приступы и наличие инфантильных спазмов коррелируют с более выраженными когнитивными нарушениями, в то время как более поздний дебют приступов и раннее начало лечения связаны с более благоприятным прогнозом в отношении когнитивных функций. Выраженность поражения головного мозга по данным МРТ, включая наличие и количество корковых туберозов, также коррелирует с когнитивными функциями. Неблагоприятным фактором прогноза в отношении когнитивных нарушений как при тяжелых формах эпилепсии в целом, так и при туберозном склерозе является и начало приступов в младенческом возрасте. I.E. Overwater и соавт. (2016) провели подробный анализ влияющих на когнитивное развитие факторов у 102 детей с туберозным склерозом (включая подробный анализ методов лечения) и выявили,

что из всех факторов только возраст дебюта приступов явился независимым предиктором формирования когнитивных нарушений.

Приводим описание истории болезни наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай 1

Пациент С.Е., 10 лет (04.11.2006), наблюдается в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ им. Святителя Луки) с ноября 2011 г. (с возраста 5 лет) с диагнозом «фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД); приступы: фокальные версивные (затылочные) и атипичные абсансы (G 40.2)». Клиническая ремиссия с января 2011 г.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания (кровотечение на раннем сроке) и низкой плацентацией; мать несколько раз перенесла острую респираторную вирусную инфекцию на протяжении беременности, антибиотикотерапию не получала. Роды срочные, самостоятельные. Оценка по шкале Апгар — 7–8 баллов, масса тела при рождении — 3100 г, кричал сразу, выписан из родильного дома на 3-и сутки. Наследственный анамнез не отягощен, выкидышей не было, единственный ребенок в семье.

Анамнез заболевания: с 2,5 года ребенок наблюдался у невролога по месту жительства по причине задержки речевого развития, в связи с чем получал курсы лечения сосудистыми и ноотропными препаратами. В 2010 г. на фоне курса кортексина после пробуждения ребенка возник эпизод в виде насильственного поворота головы и глаз влево с последующей рвотой. Обследование не проводилось. В ночь с 6 на 7 января 2011 г. на фоне курса терапии сосудистыми и ноотропными препаратами (церебролизин, актовегин внутримышечно) во сне возник эпизод, который начался с появления «кряхтящего» звука и непроизвольного мочеиспускания; далее отмечались поворот головы и отведение глаз влево, напряжение челюстей, расширение зрачков, затем ребенок стал выполнять движения руками и ногами по типу автоматической ходьбы. Через 3–5 мин от начала приступа ребенок пришел в себя, возникла рвота, головной боли не было. С осени 2011 г. появились приступы в виде коротких замираний без двигательного компонента.

Неврологический осмотр (в возрасте 5 лет): очаговых симптомов нет. Выражена дизартрия. Гиперактивность. Задержка речевого развития. Говорит короткими фразами.

Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (НВЭМ) (в возрасте 5 лет): высочайший индекс эпилептиформной активности, достигающий электрического эпилептического статуса во сне; в бодрствовании регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность по типу ДЭПД в сочетании с диффузными разрядами продолжительностью до 15 с.

МРТ (Российская детская клиническая больница, 04.12.2011): ассиметричная выраженная вентрикуломегалия, большие справа.

Генетическое исследование: хромосомный анализ (простой кариотип) — норма: 46XX.

В ноябре 2011 г. начата антиэпилептическая терапия: назначен вальпроат (Депакин хроно) в дозе 750 мг/сут. После назначения Депакина эпилептические приступы прекратились, отмечено улучшение психического и речевого развития, однако на ЭЭГ сохранялся очень высокий индекс региональной эпилептиформной активности по типу ДЭПД по правым затылочно-височным отведениям и диффузной эпилептиформной активности с резким нарастанием во сне.

Проводились регулярные занятия с психологом и логопедом.

В ноябре 2014 г. — жалобы на выраженную гиперактивность, нежелание учиться, негативизм, конфликтность. При проведении НВЭМ в бодрствовании отмечено уменьшение эпилептиформной активности по типу ДЭПД, во сне — очень высокий индекс диффузной эпилептиформной активности, достигающий 60 % записи медленного сна. Принято решение о введении этосуксимида (петнидан) в дозе 750 мг/сут (в сочетании с Депакином в дозе 600 мг/сут).

С введением петнидана родители отметили четкое улучшение когнитивных функций и поведения ребенка, которое сопровождалось значительным улучшением ЭЭГ (при контрольном обследовании в апреле 2015 г.), выражавшемся в резком снижении индекса эпилептиформной активности в бодрствовании, а во сне — в уменьшении диффузных разрядов с сохранением латерализованных по правой гемисфере и мультирегиональных паттернов ДЭПД. Доза петнидана была увеличена до 1000 мг/сут. На фоне увеличения дозы петнидана эпилептиформная активность в бодрствовании блокировалась с октября 2015 г., во сне сохранялась мультирегиональная эпилептиформная активность, однако индекс уменьшился до среднего и диффузные разряды отсутствовали. При продолжении лечения в динамике отмечалось дальнейшее улучшение показателей НВЭМ (сохранялась редкая эпилептиформная активность, регионально, только во сне, по правым лобно-центрально-височным отведениям), сочетавшееся с улучшением успеваемости (ребенок успешно учился в логопедической школе, поведение и общение нормализовались). В связи с длительной ремиссией и положительной клинической и ЭЭГ-динамикой весной 2016 г. было принято решение о постепенном уменьшении дозы Депакина. Препарат был постепенно отменен к 01.10.2016. При контрольном осмотре 06.10.2016 (в возрасте 9 лет 11 мес): ребенок успешно учится в логопедической школе. НВЭМ (при приеме петнидана в дозе 1000 мг/сут): в бодрствовании — норма, во сне — периодическое замедление по левым затылочно-височным отведениям, низкоамплитудная эпилептиформная

активность по типу ДЭПД по правым лобно-центрально-височным отведениям низким индексом. Рекомендовано уменьшение дозы петнидана до 750 мг/сут.

Контрольный НВЭМ (06.04.2017) в возрасте 10 лет: в бодрствовании — норма, во сне — частая эпилептиформная активность по типу ДЭПД по правым лобным отведениям. Принято решение о постепенном уменьшении дозы петнидана до 250 мг/сут.

При последней консультации (02.10.2017) в возрасте 10 лет 11 мес: жалобы отсутствуют. При проведении НВЭМ регистрируется улучшение: в бодрствовании — норма, во сне — уменьшение индекса эпилептиформной активности. Регистрируется низкоамплитудная эпилептиформная активность по типу ДЭПД по правым лобным отведениям. В настоящее время получает монотерапию петниданом в низкой дозе (250 мг/сут вечером). В связи с длительной ремиссией (с января 2011 г.) и отсутствием ухудшения при снижении дозы АЭП рекомендована полная отмена петнидана с 01.11.2017 с последующим контролем НВЭМ со сном.

Представленный клинический пример отражает эффективность в лечении эпилептических приступов и ЭЭСМ комбинированной терапии (вальпроат и этосуксимид) у ребенка с ФЭДСИМ-ДЭПД. Улучшение картины ЭЭГ сна сопровождалось прогрессом в речевом и психическом развитии, улучшением школьной успеваемости, поведения и общения. На фоне длительной клинической ремиссии, наступившей сразу после назначения Депакина хроно, в дальнейшем удалось успешно отменить Депакин без ухудшения клинико-электроэнцефалографических данных. В настоящее время проводится постепенная отмена петнидана. Отмечается положительная динамика развития ребенка и картины ЭЭГ.

Роль побочных эффектов антиэпилептических препаратов в развитии когнитивных и психических нарушений

Эпилепсия — заболевание, требующее длительной многолетней (не менее 3 лет после прекращения приступов) терапии. Согласно последним рекомендациям Международной противосудорожной лиги (International League Against Epilepsy, ILAE), эпилепсию можно считать разрешенной (resolved), если у пациента нет приступов в течение 10 лет, причем 5 последних лет он не принимает АЭП, а также если пациент вышел из возраста, в котором проявляются возраст-зависимые формы эпилепсии [36]. Таким образом, при большинстве форм эпилепсии (за исключением идиопатических фокальных эпилепсий) ILAE рекомендует прием АЭП в течение 5 лет отсутствия приступов.

Между тем, как и все лекарственные средства, АЭП не лишены ПЭ и могут негативно влиять как на внутренние органы, так и на центральную нервную

систему, включая когнитивные функции и психическую сферу. Наряду с эпилептическими приступами, влияющими на качество жизни больных эпилепсией, ПЭ АЭП могут отрицательно сказываться также на социальной и семейной адаптации пациентов, иногда даже в большей мере, чем само заболевание. При появлении выраженных когнитивных и психических ПЭ может возникнуть необходимость изменения схемы терапии, что особенно сложно в том случае, если препарат оказался эффективен как средство контроля приступов и привел к их прекращению.

Цель антиэпилептической терапии — максимально возможное снижение частоты приступов в сочетании с минимальной выраженностью ПЭ [4, 8, 13] — в настоящее время значительно изменилась, расширилась и включает оценку различных показателей, связанных с качеством жизни пациентов: физического и психического здоровья, образования, социального и психологического функционирования [63].

Зависимость побочных эффектов антиэпилептических препаратов от механизма действия

Эффективность АЭП обусловлена механизмом их действия (фармакодинамикой). Однако характер ПЭ в некоторой степени также определяется механизмом действия АЭП. Особенно это касается когнитивных нарушений, возникающих в процессе терапии, так как, подавляя эпилептиформную активность, АЭП воздействуют на области мозга, вовлеченные в процессы памяти, обучения и регуляции эмоциональных реакций [1, 72]. Риск развития аффективных, когнитивных, поведенческих, психотических нарушений и суицидального поведения наиболее высок при приеме АЭП, для которых основным или преобладающим механизмом реализации противосудорожного эффекта является влияние на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (барбитураты, бензодиазепины) и усиление ГАМКергического торможения [12, 72].

В работах В.В. Калинина (2007) указывается, что в патогенезе депрессии важную роль играют нарушения метаболизма серотонина. АЭП, обладающие серотонинергическими свойствами, могут оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. По этому критерию фенобарбитал — препарат с наиболее высоким риском аффективных нарушений и суицида. С другой стороны, вальпроат, карбамазепин и ламотриджин улучшают когнитивные функции и настроение у пациентов с эпилепсией, так как имеют серотонинергический механизм действия [49].

В 2007 г. М. Mula и J.W. Sander разделили все АЭП на группы риска в зависимости от частоты развития депрессии:

- наибольшая частота развития депрессии: барбитураты, вигабатрин, топирамат (до 10 % случаев; у пациентов из группы риска по развитию депрессии частота еще выше), зонисамид (7 % случаев);
- средний риск развития депрессии (не более 4 % случаев): тиагабин, леветирацетам и фелбамат;
- низкий риск развития депрессии (<1 % случаев): этосуксимид, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, вальпроат, прегабалин и ламотриджин [59].

В целом риск развития депрессии наиболее высок у препаратов с преимущественно ГАМКергическим влиянием, которые также снижают уровень серотонина. В рамках данной модели препаратом с наиболее высоким риском аффективных нарушений является фенобарбитал.

Важным специфическим нарушением психических функций, непосредственно связанным с лечением эпилепсии, является синдром насильственной нормализации Ландольта. Данный клинко-энцефалографический феномен представляет собой разновидность интериктального психоза и характеризуется появлением ранее отсутствующих психических нарушений (чаще — симптомов психоза, реже — аффективных и других психических расстройств) на фоне блокирования эпилептиформной активности на ЭЭГ и прекращения или резкого уменьшения приступов в связи с успешным применением АЭП или хирургического лечения. Первый случай развития психоза в связи с приемом АЭП был описан в отношении этосуксимида J. Roger и соавт. в 1968 г. [12]. Известно, что чаще всего данный феномен возникает на фоне приема вигабатрина, топирамата, тиагабина, зонисамида и некоторых других АЭП [82]. В настоящее время считается, что синдром насильственной нормализации, по-видимому, может быть спровоцирован практически любым АЭП, вызвавшим резкое улучшение при эпилепсии, у пациентов, возможно, имеющих некоторую предрасположенность к развитию психических нарушений, которая в настоящее время не имеет объяснений. Вероятно, основную роль в развитии феномена насильственной нормализации играет не выбор АЭП, а выраженность положительного эффекта препарата (G. H. Vanwari и соавт., 2013), так как синдром Ландольта всегда указывает на высокую эффективность лечения. Важное значение имеет правильная коррекция антиэпилептической терапии в случае развития данного осложнения и переход на АЭП, которые практически не вызывают данного расстройства, например, вальпроат (P. Wolf, 1991, 1994) [12].

Приводим описание наблюдаемого нами клинического случая.

Клинический случай 2

Пациентка К.А., 13 лет (03.08.2004), наблюдается в ИДНЭ им. Святителя Луки с февраля 2011 г. (с возраста 6 лет) с диагнозом «идиопатическая фокальная эпилепсия детского возраста с псевдогенерализованными приступами (приступы в виде атипичных абсансов)». Впервые родители ребенка обратились к неврологу по месту жительства в возрасте ребенка 5,5 года с жалобами на повышенную возбудимость, раздражительность и плаксивость. Приступообразные эпизоды в начале заболевания не наблюдались. Ребенок был направлен на обследование в Центральную клиническую больницу им. Н.А. Семашко; рутинное ЭЭГ-исследование показало эпилептиформную активность. Родители обратились в ИДНЭ им. Святителя Луки с целью дальнейшего обследования и уточнения диагноза ребенка.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне миомы больших размеров, с угрозой выкидыша в I триместре. Роды путем планового кесарева сечения, в срок, закричала сразу, масса тела при рождении — 2400 г, оценка по шкале Апгар — 8–8 баллов, ранний неонатальный период без особенностей. Раннее развитие по возрасту. Наследственный анамнез отягощен по эпилепсии (у матери была эпилепсия в виде генерализованных судорожных приступов (ГСП) без ауры и абсансов, которая началась в возрасте 15–16 лет с частотой ГСП 1 раз в месяц, затем частота уменьшилась и к 26-летнему возрасту приступы прекратились; в настоящее время без лечения).

Неврологический осмотр (в возрасте 6 лет): очаговых симптомов нет. Девочка гиперактивна. Развитие соответствует возрасту. Легкая дислалия.

При проведении НВЭМ в ИДНЭ им. Святителя Луки (в возрасте 6 лет) зарегистрированы очень частые диффузные разряды с началом в правых височных отведениях, продолжительностью до 4 с; часть разрядов сопровождалась эпилептическими приступами по типу атипичных абсансов (обеднение мимики, сбивается со счета). Также независимо регистрировались пробеги региональной активности по типу ДЭПД в правых затылочных отведениях. Назначен этосуксимид (петнидан) в дозе 250 мг 2 раза в сутки (500 мг/сут). При повторном обследовании на фоне приема петнидана (03.04.2012) НВЭМ показал сохранение высокого индекса эпилептиформной активности ДЭПД по правым височно-теменно-затылочным отведениям с формированием диффузных разрядов продолжительностью до 4 с; часть разрядов сопровождалась миоклонусом век и короткими приступами по типу атипичных абсансов. В связи с отсутствием эффекта от приема этосуксимида проведена замена петнидана на вальпроат пролонгированного действия (Депакин хроно) в дозе 600 мг/сут. При контрольном осмотре (31.08.2012) при переходе на Депакин отмечена клиническая ремиссия с мая 2012 г. При проведении НВЭМ отмечено полное блокирование

диффузных разрядов, сгруппированных ДЭПД, начинающихся с правых височных отведений.

При следующем обследовании (29.03.2013) сохранялась клиническая ремиссия. НВЭМ: зарегистрированы выраженные продолженные разряды, начинающиеся с правых височных отведений. Концентрация вальпроевой кислоты — 66 мкг/мл (минимальная).

В октябре и ноябре 2013 г. при пропуске приема препарата наблюдались 2 однотипных состояния в виде обмякания и потери сознания до 30 с, без судорог. Трактовка данных состояний затруднена. НВЭМ (октябрь 2013 г.): сохранение эпилептиформной активности в центрально-височных отделах (без диффузного распространения) с нарастанием во сне, интериктально и продолженное региональное замедление с включением эпилептиформной активности по правым височным отведениям. Эпилептиформная активность по морфологии соответствует ДЭПД. Отмечено появление диффузных низкосинхронизированных разрядов при ритмической фотостимуляции и при закрывании глаз. Доза Депакина увеличена до 750 мг/сут, добавлен сульциам (осполот) в дозе 200 мг/сут.

Контрольное обследование 12.07.2014: эпизоды с обмяканием и потерей сознания отсутствуют с осени 2013 г. Однократно возник эпизод с резкой головной болью и сонливостью. Жалобы на нарушения памяти и концентрации внимания. В школе осталась на второй год в связи с трудностями в обучении; обучается по общей программе в школе с небольшим числом учеников в классе. При приеме Депакина в комбинации с осполотом значительно уменьшился индекс мультирегиональной эпилептиформной активности по типу ДЭПД, диффузные разряды отсутствуют, но сохраняется продолженное замедление, нерегулярное, по правым височным отведениям, с включением комплексов острая — очень медленная волна.

Высокоразрешающая МРТ (Медицинский институт им. Березина Сергея, Санкт-Петербург) по эпилептологической программе (МРТ-снимки консультированы проф. Хольтхаузенем (Германия)): субэпендимальная нодулярная гетеротопия. Иных патологических субстратов не выявлено.

В дальнейшем (в возрасте 10 лет) в связи с сохранением высокого индекса региональной и диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ при отсутствии клинических проявлений приступов осполот заменен на леветирацетам в дозе 1000 мг/сут — без существенного эффекта. Получала Депакин в дозе 750 мг/сут (концентрация вальпроевой кислоты до приема препарата — 89 мкг/мл) в сочетании с леветирацетамом в дозе 1000 мг/сут.

При обследовании в августе 2016 г. (в возрасте 12 лет): развитие ориентировочно соответствует возрастной норме, однако трудности обучения сохраняются. Приступы отсутствуют. НВЭМ — без динамики:

в бодрствовании регистрируются высокоамплитудные комплексы острая—медленная волна, преимущественно по правым височным отведениям; индекс эпилептиформной активности во сне существенно нарастает, с формированием латерализованных по правой гемисфере и диффузных разрядов; клинически и по данным ВЭМ эпилептические приступы отсутствуют. В связи с отсутствием положительной динамики на ЭЭГ, а также в связи с наличием стойких региональных паттернов патологической активности (региональное замедление в сочетании с эпилептиформной активностью) принято решение о введении в схему лечения перампана (файкомпа) в терапевтической дозе 6 мг/сут на ночь (начало титрации с 2 мг на ночь с повышением дозы по 2 мг каждые 2 нед) и одновременной постепенной отмене леветирацетама по 250 мг в неделю.

На фоне введения перампана в дозе 4 мг/сут и снижения дозы леветирацетама до 500 мг/сут появилась выраженная эмоциональная лабильность (раздражительность, капризность, частый плач), в дальнейшем — психомоторное возбуждение, агрессия, неадекватное поведение, крик. Контакт с ребенком был нарушен, успокоить ребенка было невозможно. Со слов родителей, девочка сидела на полу и непрерывно кричала (необычный крик, «крик животного»), не вступала в контакт, имела выражение страха на лице. Данное состояние было расценено как психотические проявления, связанные с лечением. Перампан отменен в течение 4 дней, доза леветирацетама повышена до исходной (1000 мг/сут). Психиатром назначен препарат бензодиазепинового ряда.

На фоне коррекции терапии состояние быстро нормализовалось, поведение вернулось к нормальному, естественному для пациентки. В дальнейшем подобных психических нарушений не наблюдалось. Леветирацетам был постепенно заменен на этосуксимид, что, однако, не привело к существенным изменениям картины ЭЭГ.

Последняя консультация в ИДНЭ им. Святителя Луки в возрасте 12 лет (26.06.2017): клинически и по данным ВЭМ эпилептические приступы отсутствуют, ЭЭГ — без существенной динамики: высокоамплитудные комплексы острая—медленная волна, преимущественно по правым височным отведениям, с нарастанием индекса эпилептиформной активности во сне, с формированием латерализованных по правой гемисфере и диффузных разрядов.

Генетическое исследование (панель «Наследственные эпилепсии»): выявлены ранее описанная гетерозиготная мутация в 1-м экзоне гена *NHLRC1* (мутации в данном гене в гомозиготной и компаунд-гетерозиготной формах ассоциированы с синдромом Лафора) и ранее не описанная гетерозиготная мутация в 10-м экзоне гена *СРА6* (мутация в гомозиготной форме в данном гене ассоциирована с семейными фебрильными судорогами типа 11).

Несмотря на отсутствие соответствия между заболеваниями, вызываемыми данными мутациями, и клинико-электроэнцефалографической картиной пациентки родителям рекомендованы обследование на данные мутации и консультация генетика.

В настоящее время пациентка получает вальпроат (Депакин хроно 300) в дозе 750 мг/сут и этосуксимид (нетнидан) в дозе 750 мг/сут. Даны рекомендации о постепенной замене этосуксимида на зонисамид в дозе 100 мг/сут с последующим контролем ЭЭГ.

Таким образом, описанное выше состояние пациентки можно рассматривать как лекарственно индуцированный психоз, связанный с введением перампана. Вероятно, психические нарушения у девочки могут быть проявлением феномена насильственной нормализации, однако это невозможно подтвердить, так как ЭЭГ-исследование в момент данного эпизода не проводилось, а видимые приступы у ребенка отсутствуют. Интересно, что пациентка получала множество АЭП, в том числе дважды в терапию вводился этосуксимид (который нередко вызывает синдром Ландольта), однако психические нарушения при приеме других препаратов отсутствовали. Депакин, применяемый пациенткой как базовый на протяжении многих лет, не вызывал ПЭ со стороны психической сферы, так как такие ПЭ в целом не характерны для препаратов вальпроевой кислоты. Еще в первых работах, посвященных синдрому Ландольта, Р. Wolf (1991, 1994) подчеркивал, что вальпроаты практически никогда не вызывают синдром Ландольта, и предлагал при первых признаках психических нарушений на фоне лечения сукцинимидами абсансных форм эпилепсии отменять этосуксимид и переходить на терапию вальпроатом; при необходимости для коррекции психических нарушений автор рекомендовал применять нейролептики и препараты бензодиазепинового ряда [12].

В последние годы появляется новая информация о роли антиглутаматергического механизма действия АЭП на развитие когнитивных нарушений. Интересные данные были получены в исследовании Т.М. van Veenendaal и соавт. (2016): впервые было продемонстрировано, что АЭП, влияющие на уровень основного возбуждающего медиатора — глутамата — и снижающие его концентрацию в определенных отделах мозга, могут ухудшать когнитивные функции, снижая скорость мыслительных операций. Пациенты, получающие различные АЭП, проходили магнитно-резонансную спектроскопию, включая последовательности PRESS ($n = 55$) и MEGA-PRESS ($n = 43$), для оценки концентраций ГАМК и глутамата в затылочных областях. Оценивали связь между концентрацией медиаторов и скоростью переработки информации, которую рассчитывали при помощи теста CVST (Computerized Visual Searching Task). Низкая скорость реакций ассоциировалась с менее высокой

концентрацией глутамата. Пациенты, получающие АЭП из группы высокого риска по развитию когнитивных нарушений, имели низкие показатели скорости мыслительных процессов и низкую концентрацию глутамата. Связь с концентрацией ГАМК не была доказана в этом исследовании [84].

АЭП с преимущественным влиянием на натриевые каналы, по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции (особенно карбамазепин и ламотриджин) [72], однако часто вызывают аллергические кожные реакции, что считается достаточно специфичным при преобладании этого механизма действия (А.В. Астахова, Е.А. Ушкалова, 1997) [12].

Некоторые АЭП со сложным множественным механизмом действия (например, вальпроат) на практике часто ассоциируются с достаточно хорошей переносимостью вопреки предположению о возможном суммировании ПЭ, обусловленных разными механизмами действия. Кроме того, множественный механизм действия повышает вероятность терапевтического эффекта, особенно в случаях резистентной формы заболевания, в связи с действием препаратов на разные мишени и снижает риск аггравации приступов.

Известно, что практически все АЭП могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных; однако это влияние может быть как позитивным, так и негативным [45]. Например, по данным R. Schubert (2005), большинство АЭП в терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на внимание и поведение, за исключением фенobarбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП, как ламотриджин и карбамазепин, могут положительно влиять на внимание и поведение [75]. Многие исследователи относят к АЭП, положительно влияющим на когнитивные функции и поведение, прежде всего ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин [59]. Вальпроаты (а также карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин) улучшают настроение (В.В. Калинин, 2007) и могут применяться как корректоры поведения, особенно у больных эпилепсией (S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem, 2006) [12].

Важно отметить, что многие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования влияния АЭП на когнитивные функции проводятся на здоровых добровольцах, что не позволяет в полной мере оценить их эффект у больных эпилепсией, имеющих особенности вследствие заболевания. Кроме того, исследования здоровых добровольцев оценивают, как правило, кратковременную терапию, в то время как влияние АЭП на когнитивные функции в процессе длительной (нередко многолетней) терапии может оказаться принципиально иным. Эти ограничения имеют все исследования, проводимые на здоровых добровольцах.

Также следует выделить 2 группы, которые имеют существенные отличия от других: дети и пожилые пациенты.

Для детей с эпилепсией особенно важную роль играет отсутствие негативного влияния АЭП на формирование когнитивных функций (на развитие и обучение), поведение и аффективную сферу. Не вызывает сомнений тот факт, что при лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим на когнитивную сферу и поведение, с учетом факторов риска для каждого конкретного ребенка.

Особенности реагирования на АЭП у детей недостаточно предсказуемы, так как новый препарат регистрируется на основании данных, полученных в исследованиях взрослых пациентов, которые экстраполируются на детскую популяцию. Однако в связи с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики у детей пациенты этой группы могут иначе реагировать на лечение АЭП по сравнению со взрослыми (о чем нередко становится известно лишь спустя несколько месяцев после внедрения препарата в клиническую практику и начала его применения). Например, известно, что маленькие дети представляют собой особую группу риска по развитию когнитивных нарушений и гиперактивности при применении барбитуратов [63]. Однако информация о новых, недавно введенных в практику у детей АЭП постоянно обновляется, и со временем можно ожидать новых данных о влиянии АЭП, появившихся в последние годы, на когнитивные функции.

В современном обзоре R. Моавеге и соавт. (2017) из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей [58].

Приводим обобщающие данные отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016) о влиянии АЭП на когнитивные функции и поведение детей, основанные на результатах обзора литературы [14]:

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией вызывают фенobarбитал, фенитоин, топирамат и зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей свойственны фенobarбиталу, вальпроату, габапентину, топирамату, леветиретацетаму и зонисамиду;
- влияние АЭП на когнитивные функции и поведение противоречиво и не доказано у этосуксимида, клобазама, вигабатрина, фелбамата, прегабалина, стирипентола, руфинамида, лакосамида и ретигабина;
- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций отмечен у вальпроата, карбамазепина, габапентина и окскарбазепина;

- нейтральный эффект на поведение отмечен у карбамазепина;
- положительные когнитивные эффекты характерны для ламотриджина и леветиретацетама;
- положительный эффект на поведение отмечен у ламотриджина.

Приводим историю болезни наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай 3

Пациентка Б.А., 8 лет (18.03.2009), наблюдается в ИДНЭ им. Святителя Луки с августа 2017 г. с диагнозом «предположительно структурная фокальная лобная эпилепсия. Приступы: фарингооральные, вегетативные, редкие тонические».

Родители пациентки обратились в ИДНЭ им. Святителя Луки 28.08.2017 с жалобами на приступы у ребенка, имеющие следующие характеристики: начало с кашля, позывов на рвоту, покраснения лица, ощущения удушья, в ряде случаев — тоническое напряжение лицевой мускулатуры с открыванием рта и напряжением рук, больше слева. Сознание флюктуирует. Во время приступов речь отсутствует. В ряде случаев после приступа возникает дизартрия. Дебют приступов с 1-го месяца жизни. Семиология приступов на протяжении заболевания практически без изменений. В настоящее время преобладают ночные приступы с частотой в среднем 2 раза в неделю, по 3—4 приступа за ночь. Также имеются жалобы на снижение памяти и трудности обучения.

Перинатальный анамнез: ребенок от 3-й беременности, протекавшей с токсикозом (рвота) на протяжении всего периода; от 3-х физиологических срочных родов, масса тела при рождении — 3150 г, оценка по шкале Апгар 8—9 баллов. Раннее развитие по возрасту, однако отмечалась небольшая задержка речевого развития. Наследственный анамнез не отягощен; в семье 3 ребенка от 1 брака, старшие сестра (в настоящее время 15 лет) и брат (12 лет) здоровы.

На 3-й день жизни отмечено повышение температуры тела, пациентка переведена в отделение патологии; диагностирована пневмония, назначена антибиотикотерапия. Сразу после выписки из стационара (в возрасте 1 мес) мать заметила у ребенка приступообразные эпизоды, которые возникали во сне и в период сонливости при кормлении: кашель, хрип, хлюпанье, девочка краснела, хватала воздух ртом, в конце приступа возникал утробный глотательный звук; продолжительность эпизодов — менее 1 мин, частота — до 50 раз в сутки. До 2 лет лечение не проводилось, так как не возникало подозрения на эпилептический характер приступов.

Антиэпилептическая терапия начата в мае 2011 г. (в возрасте 2 лет): назначен карбамазепин (финлепсин), на фоне лечения частота приступов уменьшилась до 4—5 в неделю; приступы возникали, как правило, ночью, 3—4 раза за ночь.

Однократно (в возрасте 4 года) во время приступа отмечено подергивание века правого глаза в сочетании со слюнотечением. Через 1 мес (в возрасте 4 лет 1 мес) отмечено начало приступов с сильной зевоты с заведением челюсти влево, подергивания века левого глаза, поворота головы вправо. Продолжительность приступов — менее 1 мин, сторона не меняется.

В декабре 2013 г. (в возрасте 5 лет) в терапию введен топирамат (топамакс) вместо финлепсина.

После введения топамакса у ребенка отмечены заметное ухудшение памяти и трудности усвоения материала, связанные, по мнению матери пациентки, непосредственно с тормозящим эффектом топамакса. Однократно прием топамакса был случайно пропущен, и в тот день родители отметили у ребенка «значительное улучшение усвоения школьного материала».

В марте 2014 г. на фоне монотерапии топамаксом однократно возник ГСП: приступ начался ранним утром с вокализации (звук «и-и-и»), далее следовали вытягивание и напряжение конечностей, подергивание век и углов рта с 2 сторон; длительность приступа — более 1 мин, после приступа — обмякание и сон.

В ноябре 2015 г. к топамаксу добавлен окскарбазепин (трилептал) в дозе 600 мг/сут; характер приступов изменился: приступы сопровождалась не кашлем, а хрипящим звуком, отмечены цианоз, напряжение левой руки и ноги; частота приступов — до 4 раз за ночь.

В мае 2017 г. проведена замена трилептала на вальпроат (Депакин хроно), что привело к ремиссии длительностью 3 мес (самая длительная ремиссия за период болезни), но 27.08.2017 приступы возобновились.

Неврологический осмотр: очаговые симптомы отсутствуют. Легкий тремор кистей. Речевое развитие ориентировочно соответствует возрасту, однако при рутинном неврологическом осмотре отмечены легкие когнитивные нарушения в сфере логического мышления.

НВЭМ в бодрствовании — норма, во сне — эпилептиформная активность, схожая по морфологии с ДЭПД, средним индексом, преимущественной локализацией по правым лобно-центрально-вертексным отведениям.

МРТ (октябрь 2012 г. и декабрь 2016 г.): патологических изменений не выявлено.

В настоящее время получает Депакин хроно в дозах 300 мг утром и 450 мг вечером (750 мг/сут) (концентрация вальпроевой кислоты до приема препарата — 109 мкг/мл) и топамакс в дозе 50 мг 2 раза в день (100 мг/сут).

В связи с недостаточной эффективностью терапии и плохой переносимостью топирамата (на основании жалоб родителей) при продолжении приступов рекомендована постепенная отмена этого АЭП с одновременным введением леветирацетама в дозе 1000 мг/сут. Учитывая ранний дебют приступов, их фокальный характер, стабильную семиологию и частоту, с наибольшей вероятностью речь идет

о структурной фокальной эпилепсии с локализацией очага в правой лобной области (предположительно в области цингулярной борозды).

Рекомендовано проведение МРТ с высоким разрешением (3 Т) по эпилептологической программе.

Представленный пример отражает неблагоприятное действие АЭП (топирамат) на когнитивные функции (усвоение материала, решение задач, скорость мыслительных процессов, вербальная память) пациентки, отмеченное ее родителями, и значительное их улучшение при кратковременной отмене препарата. Для объективизации полученных данных необходимо нейропсихологическое обследование в динамике после отмены топирамата. Со слов родителей, прием вальпроата (Депакин хроно) не оказывал какого-либо негативного влияния на память и способности ребенка к обучению.

Для **пожилых пациентов с эпилепсией** характерны возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, нередко такие пациенты имеют сопутствующие заболевания и получают множество сопутствующих препаратов, которые также могут влиять на когнитивные функции. Риск лекарственных взаимодействий между АЭП и препаратами других групп наиболее высок в этом возрасте. Отмечена повышенная уязвимость пожилых пациентов в отношении когнитивных ПЭ фенобарбитала и фенитоина (С.Р. Panayiotopoulos, 2007, 2010) и выраженного седативного эффекта барбитуратов (G.K. Bergey, 2004). И хотя некоторые авторы отмечают преимущества топирамата и леветирацетама в пожилом возрасте (G.K. Bergey, 2004), другие сообщают о том, что пожилой возраст — фактор риска усугубления когнитивных нарушений при приеме топирамата, особенно у пациентов с предшествующими когнитивными и психическими нарушениями (А.М. Kanner и соавт., 2003), а J.P. Vande Griend и соавт. (2009) описывают развитие депрессии на фоне приема леветирацетама у пожилых пациентов с эпилепсией [12].

L.A. Miller и соавт. (2016) проводили нейропсихологическое исследование и оценку выраженности тревоги и депрессии у 38 пациентов пожилого возраста с эпилепсией и у 29 пожилых людей без эпилепсии. Практически по всем параметрам оценки когнитивных функций пациенты с эпилепсией (в том числе и при отсутствии нарушений на МРТ) показали менее высокие баллы по сравнению с контрольной группой ($\geq 1,5$ стандартного отклонения ниже среднего значения). Во всех случаях политерапия АЭП была ассоциирована с менее высокими показателями речевой и зрительно-пространственной функции, а тревога — с более низкими показателями зрительной памяти [57].

Еще одна важная категория — **пациенты с предшествующими когнитивными нарушениями**. В этой популяции особенно затруднена оценка влияния различ-

ных факторов, в том числе АЭП, особенно в случае затруднения контакта с пациентом вследствие исходно имевших место нарушений. Например, известно, что факторами риска развития или усугубления когнитивных нарушений на фоне приема некоторых АЭП (включая барбитураты) являются предшествующая задержка развития ребенка или когнитивные нарушения, органическое поражение головного мозга, резистентные к терапии фокальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Однако в этих случаях при предшествующих когнитивных нарушениях особенно трудно определить вклад ПЭ терапии: во-первых, контакт врача с пациентами этой группы затруднен, во-вторых, трудно сделать вывод о том, являются ли выявленные нарушения медикаментозными осложнениями терапии или свидетельствуют об ухудшении течения заболевания, а в-третьих, поведенческие и когнитивные нарушения при приеме многих АЭП, включая барбитураты, в большинстве случаев возникают при терапевтической дозе препарата и при его нормальной концентрации в крови и потому могут отсутствовать в начале терапии и постепенно развиваться при продолжении приема препарата [12].

Рассмотрим особенности влияния различных групп АЭП на когнитивные функции, поведение и настроение пациентов с эпилепсией.

Старые антиэпилептические препараты

Фенобарбитал и другие барбитураты относятся к наиболее нейротоксичным препаратам, негативное влияние которых на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение выражено сильнее всего. Барбитураты могут вызывать многочисленные когнитивные, поведенческие и аффективные расстройства, включая агрессию, аутоагрессию, депрессию, гиперактивность, раздражительность, лабильность настроения, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений (А. Arzimanoglou, 2002; М. R. Trimble, 1988; С. P. Panayiotopoulos, 2007) [12, 20, 27, 65, 85]. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40 % и может достигать 60 % у детей с задержкой развития [12, 13, 20]. Факторами риска являются органические поражения головного мозга, сложные фокальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. В связи с этим ILAE рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно в детской эпилептологии (А. Arzimanoglou, 2002; М. R. Trimble, 1988; Н. Glauser, 2004) [12]. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), фенобарбитал оказывает негативное влияние на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [14]. Однако его низкая цена и эффективность в отношении многих типов эпилептических приступов — основные причины того, что фенобарбитал

до сих пор достаточно широко применяется при лечении эпилепсии, особенно в случаях резистентной формы заболевания.

Прием фенобарбитала ассоциирован с высоким риском нарушения памяти и внимания у детей [45]. В исследовании С. М. MacLeod и соавт. (1978) выявлено выраженное негативное влияние фенобарбитала на кратковременную память. В исследовании R. Gallassi и соавт. (1992) сравнение фенобарбитала с фенитоином и карбамазепином при тестировании памяти и скорости ответа на зрительные стимулы показало, что отрицательное влияние фенобарбитала на эти параметры выражено сильнее [12].

Исследования у детей школьного возраста убедительно доказывают, что при длительном лечении фенобарбиталом показатели интеллекта снижаются по сравнению с лечением вальпроатом [27, 85].

Длительный прием фенобарбитала может стать причиной появления СДВГ-подобного поведения у детей в 20–60 % случаев [12].

По данным М. G. Harbord (2000), фенобарбитал наряду с фенитоином чаще вызывает ухудшение поведения, причем эти нарушения в наименьшей степени выражены у пациентов, принимающих карбамазепин [40].

По данным М. Mula и J. W. Sander (2007), барбитураты относятся к АЭП с наиболее высоким риском развития депрессии (>10 % случаев) и могут вызывать тяжелую депрессию [20], в том числе и у детей (до 40 % случаев) [26]. По данным широкомасштабного исследования J. B. Olesen и соавт. (2010), фенобарбитал относится к препаратам, значительно повышающим у больных эпилепсией риск суицида [61]. В целом фенобарбитал значительно повышает риск депрессии и суицидального поведения [54]. По мнению В. В. Калинина (2007), депрессия, а также когнитивные и поведенческие нарушения — основные ПЭ препаратов барбитуровой группы.

По данным исследований, отмечается отрицательное влияние **фенитоина** на внимание, память и особенно на скорость решения умственных задач, причем степень этих нарушений существенна: от средней до выраженной [12, 56, 79, 80]. Однако следует учитывать, что некоторые из этих исследований проводились на здоровых добровольцах или пожилых больных и были кратковременными. Фенитоин может отрицательно влиять на скорость мышления у детей, особенно при применении высоких доз и в политерапии; монотерапия невысокими дозами обычно не ассоциирована с такими эффектами [45]. В сравнительном исследовании I. Forsythe и соавт. (1991) фенитоин вызывал более выраженные когнитивные нарушения, чем карбамазепин. В исследовании R. Gallassi и соавт. (1992) фенитоин имел менее выраженное негативное влияние, чем фенобарбитал, при тестировании

памяти и быстроты ответа пациента на зрительные стимулы.

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), фенитоин оказывает негативное влияние на когнитивные функции детей с эпилепсией [14].

Наряду с фенобарбиталом, фенитоин чаще вызывает ухудшение поведения, чем карбамазепин [40].

По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), фенитоин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59], однако, согласно исследованию R.A. Machado и соавт. (2011), он был связан с возникновением депрессивных эпизодов и риском суицида [54].

Бензодиазепины при антиэпилептической терапии обычно не применяются длительными курсами и в монотерапии, поэтому их долговременное влияние на когнитивные функции изучено недостаточно и сравнительные исследования не проводились. Бензодиазепиновые препараты часто вызывают седацию (которая может быть достаточно выраженной), замедление психомоторной реакции, снижение внимания, синдром гиперактивности и СДВГ-подобное поведение у детей, а также агрессивность при длительном приеме [28].

Клоназепам, по данным исследования J. B. Olesen и соавт. (2010), был связан с повышением риска суицида вскоре после начала лечения [61].

В отчете рабочей группы ILAE (2016) сообщается, что данные о влиянии клобазама на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией противоречивы и не доказаны [14], причем данный препарат бензодиазепинового ряда не зарегистрирован в России.

Базовые антиэпилептические препараты

Препараты вальпроевой кислоты. Вальпроат почти не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу, в том числе у детей [45], но может положительно влиять на настроение. Вероятно, это влияние связано с особенностями многокомпонентного эффекта вальпроата, включающего блокаду вольтаж-зависимых натриевых и кальциевых каналов, подавление высокочастотных разрядов нейронов, повышение синтеза и высвобождения ГАМК, потенциацию ГАМКергической передачи в ряде областей головного мозга, снижение высвобождения возбуждающей гамма-гидроксимасляной кислоты и ослабление процесса возбуждения, вызванного активацией N-метил-D-аспаратными рецепторами глутамата.

Существует предположение, что препарат влияет на дофаминергическую и серотонинергическую передачу, что обуславливает его эффективность при ряде психических и нервных заболеваний [49, 64]. В работах В.В. Калинина указывается, что серотонинергический механизм действия вальпроата

оказывает положительное влияние на аффективную сферу [49].

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), вальпроаты не оказывают влияния на когнитивные функции детей (эффект нейтральный) [14].

Ряд исследователей подтвердили преимущество вальпроата над барбитуратами по влиянию на когнитивные функции: при длительном лечении фенобарбиталом показатели интеллекта снижаются по сравнению с лечением вальпроатами [27, 85].

В одном из плацебо-контролируемых исследований, оценивающих влияние окскарбазепина, карбамазепина и вальпроата на интеллект, внимание, способность к обучению, скорость психомоторных реакций, скорость подбора слов и зрительно-пространственные функции у 32 пациентов с впервые выявленной эпилепсией, когнитивные функции оценивались перед началом курса лечения длительностью 4 мес и после него. Ни по одному показателю ухудшений выявлено не было. Среди получавших вальпроат выявлено улучшение показателей концентрации внимания и скорости психомоторных реакций [70].

Вальпроат имеет значительные преимущества перед фенобарбиталом по показателям тестов на решение интеллектуальных задач [27, 85]. Тем не менее, в отдельных исследованиях было показано отрицательное влияние вальпроата (по выраженности — от легкого до умеренного) на скорость психомоторных реакций и скорость мыслительных процессов [28, 29, 38, 66, 81].

Описаны редкие случаи развития энцефалопатии, ассоциированной с приемом вальпроата, которая носит обратимый характер при снижении дозы или отмене препарата [76]. Эти состояния, не связанные с лекарственным взаимодействием, гепатотоксичностью или гипераммониемией, обратимы; их рассматривают как результат врожденных нарушений метаболизма [64].

Несмотря на высокую эффективность вальпроата в лечении эпилепсии, препарат практически не вызывает синдром Ландольта (описан казуистически редко — при приеме вальпроата в сочетании с ламотриджином (А.В. Turan и соавт., 2012; G.H. Banwari и соавт., 2013), вероятно, в связи с многокомпонентным механизмом действия, в то время как психические нарушения чаще развиваются при применении препаратов с преимущественным влиянием на ГАМКергическую систему. По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), вальпроат относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59].

Вальпроат (а также карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин) улучшает настроение у пациентов с эпилепсией, вероятно, в связи с серотонинергическим механизмом действия (В.В. Калинин, 2007). Препараты вальпроевой кислоты в течение многих

лет широко применяются при лечении биполярных расстройств. Имеются данные об их эффективности при депрессии и пограничном расстройстве личности с агрессивным поведением (B.I. Yerevanian и соавт., 2003, 2007; C. Born и соавт., 2005). По мнению S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать вальпроат, карbamазепин или ламотридин в качестве стабилизаторов настроения [12].

Существуют отдельные публикации, предостерегающие от приема вальпроата беременными женщинами, причем не только в отношении потенциального риска пороков развития ребенка. В единичных исследованиях показана возможность снижения школьной успеваемости и коэффициента интеллекта в целом, а также некий риск развития поведенческих нарушений, включая аутистическое поведение, у детей, матери которых принимали вальпроат во время беременности [12, 56, 86].

Карbamазепин. Активирующий психотропный эффект карbamазепина (улучшение настроения) отмечен во многих работах, однако в отношении влияния на когнитивные функции имеющиеся данные противоречивы, что, вероятно, связано с различными подходами к выбору пациентов и дозированию в разных исследованиях [45].

По мнению большинства авторов, карbamазепин не оказывает существенного влияния на память и другие когнитивные функции или вызывает их улучшение. В тех случаях, когда выявляется значимое влияние приема карbamазепина на когнитивные функции, оно может быть обусловлено не прямым действием препарата, а другими факторами, например, лекарственными взаимодействиями при сочетании препаратов (M.J. Brodie и F.N. Johnson, 1997; W.T. Seidel и W.G. Mitchell, 1999).

Седативный эффект карbamазепина на фоне высоких доз или быстрого наращивания дозы может приводить как к стойкому, так и к транзиторному нарушению когнитивных функций. В обзоре M.J. Brodie и F.N. Johnson (1997) указано, что карbamазепин может вызывать нарушения памяти (в том числе слуховой), внимания и зрительного восприятия преимущественно при относительно высокой концентрации в плазме; эти ПЭ практически не выявляются при терапевтическом уровне препарата в плазме, если колебания уровня сведены к минимуму (т. е. у пациентов, получающих лекарственные формы карbamазепина с контролируемым высвобождением). Тем не менее статистически достоверного дозозависимого эффекта и корреляции между уровнем препарата в плазме и нейропсихологическими нарушениями не выявлено [12].

В исследовании I. Forsythe и соавт. (1991) отмечено преимущество карbamазепина перед фенитоином

в отношении влияния на когнитивные функции. В исследовании R. Gallassi и соавт. (1992) при сравнении фенобарбитала с фенитоином и карbamазепином при тестировании памяти и скорости ответа на зрительные стимулы показано, что карbamазепин имеет преимущество перед фенобарбиталом. В плацебо-контролируемом исследовании A. Sabers и соавт. (1995) отмечено значимое улучшение результатов тестов на память и способность к обучению у пациентов, получавших окскарбазепин и карbamазепин [70].

M.G. Harbord (2000) отмечает, что карbamазепин имеет преимущества по влиянию на поведение перед фенобарбиталом и фенитоином: эти препараты чаще вызывают ухудшение поведения, которое в наименьшей степени выражено у пациентов, принимающих карbamазепин [40].

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), карbamазепин не оказывает существенного влияния на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией (эффект препарата нейтральный) [14].

Карbamазепин и ламотридин могут оказывать положительное влияние на внимание и поведение и улучшают проявления СДВГ у больных эпилепсией [75].

Синдром насильственной нормализации при приеме карbamазепина встречается казуистически редко [41].

По данным M. Mula и J.W. Sander (2007), карbamазепин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59].

Карbamазепин не обладает ГАМКергическим действием и повышает уровень серотонина в головном мозге, поэтому он должен снижать риск депрессии и суицида при эпилепсии [49]. Активирующий психотропный эффект карbamазепина (улучшение настроения) отмечен во многих работах. По данным ряда авторов, карbamазепин (наряду с вальпроатом и ламотридином) вызывает улучшение когнитивных функций и применяется как корректор настроения [23, 49].

Сукцинимиды (этосуксимид). M.R. Trimble и соавт. (2002) отмечают, что сукцинимиды могут оказывать на когнитивную сферу положительное специфическое воздействие, улучшая контроль программирования действий [12, 82]. Можно предполагать, что эти эффекты связаны с редукцией выраженной эпилептиформной активности. По мнению D.M. Ijff и соавт. (2013), для этосуксимида нет указаний на когнитивные нарушения, однако данных недостаточно [45].

В настоящее время получены новые данные о том, что препараты этой группы могут оказывать собственное негативное влияние (вызывать ПЭ со стороны когнитивных функций). D.M. Ijff и соавт. (2016) изучали влияние этосуксимида на когнитивные функции детей, исследуя эффективность (по частоте приступов) и переносимость (нейропсихологическое

исследование) монотерапии этосуксимидом у детей в возрасте 6–16 лет ($n = 61$, средний возраст — 9,4 года, средняя доза этосуксимида — 686 мг/сут). Этосуксимид был эффективен у большинства пациентов (у 70 % из них приступы отсутствовали не менее 6 мес на момент включения в исследование). Однако нейропсихологическое исследование продемонстрировало во всей исследуемой группе снижение интеллектуальных функций, нарушение зрительно-моторной ориентации и внимания (эти показатели были ниже у пациентов с продолжающимися приступами по сравнению с больными, находившимися в ремиссии). Результаты позволяют предположить, что ухудшение по показателям интеллекта и зрительного восприятия связано в большей степени с эпилептическими приступами и этиологией заболевания, в то время как скорость реакции, мыслительных процессов, различные показатели внимания (в том числе переключение внимания) и длительное слуховое сосредоточение обусловлены непосредственно действием этосуксимида. Авторы исследования отнесли этосуксимид к препаратам с небольшим негативным влиянием на когнитивные функции и рекомендовали информировать родителей пациентов о существовании данных ПЭ [46].

В отчете рабочей группы ILAE (2016) указано, что данные о влиянии этосуксимида на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией противоречивы и не доказаны [14].

По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), этосуксимид относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59]. Однако, по данным М. R. Trimble и соавт. (2002), этосуксимид может вызывать депрессию, дисфорию, раздражительность [82].

Одним из редких, но наиболее тяжелых осложнений является развитие психоза. По данным литературы, этосуксимид может вызывать психоз, суицидальные мысли и симптомы маниакального расстройства, в том числе у детей (J. Chien, 2011) [82]. Описано развитие психоза при приеме этосуксимида как проявление синдрома Ландольта (T. Yamamoto и соавт., 2001). Впервые развитие психоза в связи с приемом АЭП было описано именно для этосуксимида в 1968 г. (M. R. Trimble, 1991) [12].

Новые антиэпилептические препараты

Оскарбазепин. Отмечен положительный психотропный эффект препарата (улучшение настроения), в том числе у детей с эпилепсией, а также улучшение качества жизни больных эпилепсией на фоне терапии окскарбазепином [16, 59].

По результатам слепых плацебо-контролируемых исследований, окскарбазепин не оказывает негативного влияния на когнитивные функции у здоровых добровольцев (H. V. Curran и R. Java, 1993), у больных эпилепсией взрослых (R. Laaksonen и соавт., 1985;

M. Aikia и соавт., 1992; A. Sabers и соавт., 1995) и у детей [45]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании (H. V. Curran и R. Java, 1993) у здоровых добровольцев окскарбазепин (в дозах 300 мг/сут и 600 мг/сут в течение 2 нед) улучшал концентрацию внимания, увеличивал скорость написания рукописных текстов, не оказывая при этом влияния на долговременную память. Однако данные дозы являются субтерапевтическими, а продолжительность экспозиции препарата (2 нед) — крайне малой.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 1 год с участием 41 пациента с впервые диагностированной эпилепсией сравнивали окскарбазепин и карбамазепин. Когнитивные функции оценивали до начала лечения и 1 год спустя. Снижения показателей, характеризующих память и внимание, через год лечения в обеих группах выявлено не было (R. Laaksonen и соавт., 1985). В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании М. Aikia и соавт. (1992) оценивали влияние окскарбаземина и фенитоина на память, внимание и скорость психомоторных реакций у 29 пациентов с впервые выявленной эпилепсией на фоне терапии в течение 1 года. Когнитивные параметры исследовали перед началом лечения, а затем через 6 мес и через 1 год лечения. В группе пациентов, у которых удалось достичь существенного контроля над приступами, различий между окскарбазепином и фенитоином по их влиянию на когнитивные функции выявлено не было. В плацебо-контролируемом исследовании А. Sabers и соавт. (1995) у пациентов, получавших окскарбазепин и карбамазепин, отмечено значимое улучшение результатов тестов на память и способность к обучению [12].

При применении окскарбаземина возможна сонливость и усталость [28].

По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016), окскарбазепин не оказывает существенного влияния на когнитивные функции детей с эпилепсией (эффект нейтральный) [14].

Механизм действия окскарбаземина сходен с таковым у карбамаземина, но имеет некоторые отличия и преимущества. Однако данные о влиянии окскарбаземина на уровень серотонина противоречивы, и в настоящее время нельзя с уверенностью утверждать, что он обладает серотонинергическими свойствами [49]. Тем не менее отмечены положительный психотропный эффект препарата (улучшение настроения), в том числе у детей с эпилепсией, и улучшение качества жизни больных эпилепсией на фоне терапии окскарбазепином. По мнению М. Mula и J.W. Sander (2007), окскарбазепин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59]. По данным F. Andersohn и соавт. (2010), окскарбазепин относится к группе низкого риска по развитию суицидального поведения [16].

Отмечен положительный психотропный эффект препарата [16, 59]. Наряду с вальпроатом, карбамазепином, ламотриджином окскарбазепин может улучшать настроение у пациентов с эпилепсией [49].

Ламотриджин. Многие авторы (A. Aldenkamp и соавт., 1996, 2000, 2006, 2016; R. Moavero и соавт., 2017) сообщают о том, что ламотриджин положительно влияет на когнитивные функции и аффективно-личностную сферу даже у пациентов с недостаточной эффективностью препарата в отношении эпилептических приступов [58].

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), ламотриджин оказывает положительный эффект на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [14]. Вместе с тем получены данные о нарушении внимания при приеме ламотриджина у детей [45].

В современном обзоре 10 новых АЭП [58] ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей.

Ламотриджин наряду с карбамазепином может оказывать положительное влияние на внимание и поведение и уменьшает проявления СДВГ у больных эпилепсией [75]. По мнению A. E. Williams и соавт. (2016), имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать, что ламотриджин имеет меньший риск ПЭ в отношении когнитивных функций, и маловероятно, что этот препарат может вносить значимый вклад в развитие симптомов СДВГ [87]. Однако J. F. Cardenas и соавт. (2010) описали 9 случаев развития гиперактивности у детей, иногда в сочетании с другими нарушениями (бессонница, агрессия, аутоагрессия, зрительные и слуховые галлюцинации) при введении ламотриджина; после отмены препарата нарушения исчезли [12].

Ламотриджин обладает некоторой серотонинергической активностью и потому оказывает слабое влияние на обратный захват серотонина. Предполагается, что это может объяснять механизм благоприятного влияния ламотриджина на аффективную сферу и терапевтический эффект при депрессиях. Ламотриджин может улучшать настроение у больных эпилепсией и, как и вальпроат, применяться в качестве стабилизаторов настроения, эффективен в лечении биполярного расстройства [49].

В исследовании J. A. Cramer и соавт. (2004) оценивали настроение и качество жизни больных эпилепсией (как при монотерапии ламотриджином, так и при его сочетании с другими препаратами). Отмечено достоверное улучшение, подтвержденное результатами оценки по опросникам POMS (The Profile of Mood States, профиль настроения) и QOLIE-31 (Quality of Life in Epilepsy, опросник из 31 пункта для оценки качества жизни при эпилепсии). Исследование показало, что ламотриджин клинически

значимо улучшает настроение пациентов даже при политерапии. При этом улучшение настроения, по всей вероятности, не является результатом синергического действия нескольких АЭП, а обусловлено только благоприятным эффектом ламотриджина, так как сохраняется на стабильном уровне после отмены других АЭП [30]. По данным M. Mula и J. W. Sander (2007), ламотриджин относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 % случаев) [59], а по данным F. Andersohn и соавт. (2010) — к группе низкого риска по развитию суицидального поведения [16]. Это мнение большинства авторов, которому, однако, противоречат результаты более поздних работ. По данным исследования J. B. Olesen и соавт. (2010), ламотриджин повышал риск суицида у больных эпилепсией (ОШ 3,15; ДИ 1,35–7,34) вскоре после начала лечения [61]. А в исследовании R. A. Machado и соавт. (2011) с участием 131 пациента с эпилепсией, которые находились под наблюдением в течение 5 лет, терапия ламотриджином была ассоциирована с депрессивными эпизодами, суицидальными попытками и повышением риска суицида в целом [54]. Описаны также крайне редкие случаи синдрома Ландольта, в том числе при приеме ламотриджина в сочетании с вальпроатом (A. B. Turan и соавт., 2012; B. Clemens, 2005) [12].

Леветирацетам. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), леветирацетам оказывает положительное влияние на когнитивные функции детей, однако негативно влияет на поведение [14]. Негативного эффекта на когнитивные функции детей леветирацетам, по-видимому, не оказывает, но данных недостаточно [45]. Многие авторы отмечают позитивное влияние препарата на когнитивные функции (G. K. Bergey, 2004; E. Ben-Menachem, 2003; B. Gomer и соавт., 2007; J. Opp и соавт., 2005; M. Neuwirth и соавт., 2006). В исследовании M. Neuwirth и соавт. (2006) отмечено положительное влияние леветирацетама на высшую психическую деятельность у 30 % пациентов [12].

По данным недавно проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого перекрестного исследования влияния леветирацетама в дозе 1000 мг/сут по сравнению с плацебо (терапия в течение 5 нед) на когнитивные функции, настроение и координацию движений с участием 20 здоровых добровольцев пожилого возраста (65–80 лет) (M. R. Schoenberg и соавт., 2017), леветирацетам не вызывал ухудшения когнитивных функций по сравнению с плацебо, показал более высокие (по сравнению с плацебо) показатели зрительной памяти (MCG Complex Figure Recall; $p = 0,007$) и показатели по 2 тестам оценки внимания (Trail Making Test, part A, $p = 0,009$; Stroop Interference, $p = 0,004$). Однако препарат вызывал тенденцию к усилению раздражительности и усталости (POMS Anger and Fatigue, $p = 0,029$ и $0,035$ соответственно). Исследование показало, что леветирацетам хорошо

переносится в данной возрастной группе. Однако следует учесть, что в исследовании участвовали здоровые добровольцы, а не больные эпилепсией [74].

Двойное мнение в современной литературе высказывается относительно влияния леветирацетама у детей с СДВГ и эпилепсией. Имеются отдельные сообщения о положительном влиянии леветирацетама при сочетании эпилепсии и СДВГ. Описан случай его эффективности у пациента с хроническими двигательными тиками, роландической эпилепсией и СДВГ (D.M. Fernandez-Mayoralas и соавт., 2009). Сообщается также о снижении гиперактивности, импульсивности, лабильности настроения и агрессивности у детей с аутизмом на фоне терапии леветирацетамом (Т.А. Rugino и Т.С. Samsack, 2002). С другой стороны, в отечественной литературе описан случай развития СДВГ на фоне терапии леветирацетамом (А.А. Холин и Е.С. Ильина, 2011). Описаны случаи усиления возбудимости, раздражительности, колебаний настроения и периодической агрессивности при терапии леветирацетамом (R.G. Beran и соавт., 2005; J.J. Tsai и соавт., 2006; J. Orr и соавт., 2005; Н. Kuba и соавт., 2006; J. Schiemann-Delgado и соавт., 2012; M. Cook и S. Shorvon, 2013). Важно иметь в виду, что усиление раздражительности и возбудимости может усиливать проявления СДВГ у больных эпилепсией (О.А. Пылаева и соавт., 2011). Таким образом, на фоне лечения леветирацетамом у детей возможно формирование клинической картины СДВГ (J. Schiemann-Delgado и соавт., 2011; M. Cook и S. Shorvon, 2013) [12].

В обзоре К. Meador (2011) указывается, что прием леветирацетама в дозе 2000 мг/сут в течение 4 нед может несколько снижать скорость реакции у здоровых добровольцев [12].

По мнению многих исследователей, частота поведенческих ПЭ при приеме леветирацетама у детей выше, чем у взрослых, и выше у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001; M. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani и D. Sirsi, 2012). Нарушения поведения, в том числе враждебность, и психотические проявления — основные ПЭ, приводящие к отмене препарата (S. Kayani и D. Sirsi, 2012). Леветирацетам может повышать возбудимость, вызывать или усиливать раздражительность, колебания настроения и агрессивность [28].

В исследовании М. Mula и соавт. (2004), включавшем 118 больных эпилепсией с трудностями в обучении, которые получали леветирацетам, ПЭ со стороны поведения и аффективной сферы были отмечены в 12 % случаев (нарушение поведения — 7,6 %, эмоциональная лабильность — 1,7 %, возбуждение, гнев и враждебность — 1,7 % случаев). Эти нарушения коррелировали с эпилептическим статусом и наличием психических расстройств в анамнезе.

По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), леветирацетам относится к АЭП со средним риском развития депрессии (не более 4 % больных) [59], а по данным исследования F. Andersohn и соавт. (2010) — к препаратам, повышающим риск суицидального поведения [16]. В том числе описано развитие депрессии у пожилых пациентов (J.P. Vande Griend и соавт., 2009).

В литературе описаны случаи развития психоза на фоне приема леветирацетама (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001; M.J. Chouinard и соавт., 2006), в том числе в рамках феномена насильственной нормализации у детей (Т. Kikuchi и соавт., 2013) [12].

Топирамат. По данным ряда авторов, частота когнитивных и поведенческих нарушений, в том числе и транзиторных, на фоне приема топирамата варьирует, оставаясь достаточно высокой: 23,9 % (М. Mula и соавт., 2003); 41,5 % (А.М. Kanner и соавт., 2003); 49 % (Н.Н. Huppertz и соавт., 2001); 57 % (К. Mohamed и соавт., 2000). Однако многие авторы подчеркивают, что неблагоприятное действие препарата на когнитивную сферу и поведение наиболее выражено в начале терапии, а также при быстром повышении дозы, и может значительно уменьшаться при продолжении лечения и при медленном титровании дозы (А.М. Albsoul-Younes и соавт., 2004; G. Coppola и соавт., 2001; G. Coppola, 2004; S.D. Shorvon, 1996) [12].

По мнению D.M. Ijff и соавт. (2013), для топирамата получены убедительные доказательства когнитивных нарушений (памяти, внимания и речи) у взрослых и детей [45].

Н.Н. Huppertz и соавт. (2001) отмечают, что при нейропсихологическом исследовании у пациентов, принимающих топирамат, выявлялись нарушение концентрации, психомоторное замедление, дефицит памяти и дисфазия, а Е. Vaeta и соавт. (2002) отметили семантические речевые нарушения, нарушение вербального обучения и ухудшение зрительно-моторных навыков (наблюдались преимущественно у больных, получавших топирамат в дозе 400 мг/сут и выше). В обзоре Р.М. Levinsohn (2000) наиболее частыми ПЭ топирамата со стороны высших психических функций были нарушение концентрации внимания, дисмнестический синдром и изменения поведения. В исследовании С. Helmstaedter и J.A. Witt (2013) выявлено ухудшение исполнительных функций на фоне приема топирамата ($F = 7,5, p = 0,001$), отмеченное у 53 % пациентов; лакосамид и ламотриджин имели преимущество над топираматом в связи с менее высокой частотой когнитивных нарушений.

Сообщалось о негативном влиянии топирамата на исполнительные функции и беглость речи. J.A. Witt и соавт. (2013) сравнивали независимое влияние на беглость речи факторов, связанных с эпилепсией, терапией и применением топирамата в исследовании с участием пациентов, получавших топирамат

($n = 421$), другие АЭП ($n = 351$), а также у пациентов без лечения ($n = 108$) и здоровых людей ($n = 100$). Нарушение беглости речи отмечалось у 77 % пациентов, получавших топирамат. По сравнению со здоровыми людьми, беглость речи у пациентов, не получавших лечения, была снижена на 22 %, при монотерапии другими АЭП — на 31 %, при монотерапии топираматом — на 45 %. Независимо от того, получали ли пациенты топирамат или нет, беглость речи линейно снижалась при добавлении каждого последующего АЭП при политерапии. При этом на каждом этапе результат был на 21–28 % хуже, если в составе политерапии имелся топирамат (по сравнению с терапией, не включавшей топирамат). Отсутствие речевых нарушений у пациентов, получавших топирамат, ассоциировалось с менее высокой дозой, высоким образовательным уровнем и поздним дебютом эпилепсии. Таким образом, принимая во внимание совместное негативное влияние эпилепсии и приема сопутствующих препаратов, авторы исследования показали, что прием топирамата ассоциировался с уменьшением беглости речи на 21–28 % по сравнению с другими АЭП [89].

Когнитивные и поведенческие нарушения могут служить основной причиной отмены топирамата (W.O. Tatum и соавт., 2001), однако чаще всего они носят транзиторный и обратимый характер, отмечаются в период титрования дозы, во многих случаях являются дозозависимыми и возникают при политерапии (G. Coppola и соавт., 2001; G. Coppola, 2004; T. Marson и соавт., 1997; D. Ormrod и K. McClellan, 2001; J.W. Wheless и соавт., 2004).

В целом, по данным отчета рабочей группы ILAE (2016), топирамат оказывает негативное влияние на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [14]. На фоне лечения топираматом у детей возможно формирование клинической картины СДВГ (Н.М. Namoda и соавт., 2009). По данным M. Mula и J.W. Sander (2007), топирамат относится к АЭП с наиболее высоким риском развития депрессии (10 % больных) [59].

Препарат может вызывать развитие психотических проявлений, в том числе в рамках синдрома насильственной нормализации [82].

В исследовании А.М. Kanner и соавт. (2003), включавшем 596 пациентов в возрасте 16 лет и старше, у 9 пациентов отмечено развитие психоза (1,5 %); поведенческие и аффективные нарушения зарегистрированы у 75 (12,6 %) пациентов. Основные факторы риска включали психиатрические нарушения в анамнезе и пожилой возраст.

Другие авторы считают важными факторами риска также психиатрические нарушения в семейном анамнезе, фебрильные судороги в анамнезе и наличие тонических и атонических приступов (M. Mula и соавт., 2003). По их мнению, благоприятными

прогностическими факторами, указывающими на более низкий риск психиатрических ПЭ при терапии топираматом, являются низкая частота приступов до начала приема топирамата и одновременный прием ламотриджина [12].

Лакосамид. По данным большинства исследований, препарат не оказывает негативного влияния на когнитивные функции. С. Helmstaedter и J.A. Witt (2013) в ретроспективном контролируемом исследовании, посвященном влиянию дополнительной терапии лакосамидом на когнитивные функции пациентов с эпилепсией, сравнивали лакосамид, топирамат и ламотриджин. Для оценки когнитивных функций применяли тест на исполнительные функции (EpiTrack®), тесты для оценки вербальной памяти и шкалу субъективной самооценки пациентами ПЭ препарата (мышление, настроение, вегетативные функции). Качество жизни оценивали с помощью опросника QOLIE-10. Оценку показателей проводили перед началом исследования и в конце периода наблюдения, в среднем составлявшего 32 нед. Лакосамид получали 44 пациента, ламотриджин — 11 пациентов, топирамат — 15 пациентов. Исследование выявило ухудшение исполнительных функций на фоне приема топирамата ($F = 7,5, p = 0,001$), отмеченное у 53 % пациентов; среди получавших лакосамид и ламотриджин ухудшение наблюдалось у 14 и 27 % соответственно. Ни одного случая улучшения исполнительных функций отмечено не было. Не было выявлено различий между группами при оценке памяти, качества жизни и настроения. Субъективные жалобы на ухудшение когнитивных функций отмечены у 5 из 9 пациентов, получавших топирамат (в группе лакосамида — у 1 из 9 пациентов, в группе ламотриджина жалобы отмечены не были). В данном исследовании впервые было показано, что по минимальной частоте когнитивных ПЭ лакосамид сравним с ламотриджином и переносится значительно лучше топирамата (что подтверждается как субъективными, так и объективными данными).

По мнению A. Verrotti и соавт. (2012), отсутствие выраженного седативного эффекта и негативного влияния на когнитивные функции может дать дополнительные преимущества при применении лакосамида у пациентов с умственной отсталостью и эпилептической энцефалопатией.

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), лакосамид не оказывает существенного влияния на когнитивные функции детей с эпилепсией (эффект нейтральный) [14].

Описан единичный случай развития психоза, индуцированного приемом лакосамида (D. Chatzistefanidis и соавт., 2013) [12].

Вигабатрин. По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), вигабатрин не оказывает существенного влияния на когнитивные функции детей с эпилепсией

(эффект нейтральный) [14]. Данные о возможном негативном влиянии на когнитивные функции у детей для вигабатрина не получены [45].

На фоне лечения вигабатрином у детей возможно формирование клинической картины СДВГ (Н.М. Namoda и соавт., 2009). Однако, по мнению А.Е. Williams и соавт. (2016), имеющиеся в настоящее время данные позволяют предполагать, что вигабатрин, а также габапентин, тиагабин и ламотриджин имеют меньший риск ПЭ в отношении когнитивных функций, и маловероятно, что эти препараты могут вносить значимый вклад в развитие симптомов СДВГ [87]. Однако вигабатрин как препарат с многокомпонентным действием, направленным на ГАМКергическую систему, может вызывать агрессивное поведение, дисфорию, депрессию и психозы. По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), вигабатрин — один из трех АЭП с наиболее высоким риском развития депрессии (10 % больных) [59]. Частота появления симптомов депрессии может быть еще выше у пациентов из группы риска по формированию расстройств настроения. По данным исследования F. Andersohn и соавт. (2010), вигабатрин относится к препаратам, повышающим риск суицидального поведения [16].

По данным М.Р. Trimble и В. Schmitz (2002), вигабатрин можно рассматривать как препарат с пропсихотическими свойствами; его прием ассоциирован с агрессивным поведением, дисфорией, депрессией и развитием психоза [82]. В обзоре D.F. Levinson и О. Devinsky (1999), посвященном двойным слепым плацебо-контролируемым исследованиям вигабатрина, на фоне приема этого препарата достоверно повышалась, по сравнению с плацебо, частота психоза (2,5 и 0,3 % соответственно, $p = 0,028$). Психоз обычно носил транзиторный характер, и его проявления претерпевали обратное развитие после отмены препарата, снижения дозы или назначения нейролептиков [53]. В обзоре L.J. Willmore и соавт. (2009) психоз и галлюцинации относились к основным ПЭ вигабатрина. В исследовании В. Aurich-Barreira и соавт. (2011), где сравнивались ПЭ препарата у взрослых и детей, нарушения поведения и гиперактивность чаще отмечались у детей, спутанность сознания и психоз — у взрослых [19].

Описано развитие психоза в рамках феномена насильственной нормализации при терапии вигабатрином [82]. Среди наблюдаемых нами пациентов детского возраста с синдромом Веста на фоне приема вигабатрина в отдельных случаях наблюдались проявления феномена Ландольта: резкое возбуждение, немотивированный крик, бессонница, отказ от еды.

Зонисамид. В исследовании S.P. Park и соавт. (2007) с участием 60 пациентов, получавших зонисамид (в среднем в течение 19,8 мес, диапазон 6–37 мес), нарушения памяти отмечены у 35 % пациентов, дефицит внимания — у 27 %.

По данным отчета рабочей группы ILAE (2016), зонисамид отнесен к препаратам, оказывающим негативное влияние на когнитивные функции и поведение детей с эпилепсией [14].

По данным М. Mula и J.W. Sander (2007), зонисамид относится к АЭП с достаточно высоким риском развития депрессии (7 % больных) [59]. Психические нарушения выявляются преимущественно у лиц с предрасположенностью к ним, т. е. у пациентов с уже существующими симптомами психических расстройств (G. Zaccara и соавт., 2011). Психоз является редким осложнением терапии — он зарегистрирован у 2 % пациентов, получавших зонисамид (М. Abdoh и соавт., 2011). Описаны случаи психоза при приеме зонисамида, в том числе как проявление синдрома Ландольта (М. Hirose и соавт., 2003; С.И. Akman С.И. и соавт., 2003) [82].

Руфинамид. В недавно опубликованном обзоре литературы с 2002 по 2016 г., оценивающим влияние 10 новых АЭП на когнитивные функции у детей [58], руфинамид получил очень высокую оценку по параметрам переносимости и наравне с ламотриджином отнесен к препаратам с наилучшей переносимостью в отношении когнитивных и поведенческих функций.

По мнению G. Coppola и соавт. (2014), руфинамид, по-видимому, имеет более благоприятный профиль когнитивных ПЭ по сравнению с другими АЭП. Однако сообщалось о 2 случаях выраженного ухудшения состояния (усиление депрессии, агитации, появление суицидальных мыслей) при применении руфинамида у пациентов с резистентным биполярным расстройством (не страдающих эпилепсией) [50]. Среди наблюдаемых нами пациентов, принимавших руфинамид, в 1 случае (пациент Г. А., 11 лет, диагноз «ФКД I типа правой лобной области, симптоматическая лобная эпилепсия») был констатирован выраженный синдром насильственной нормализации (при комбинированной терапии, включавшей вигабатрин и руфинамид), что потребовало немедленной отмены руфинамида, несмотря на высокую его эффективность.

Перампанел. Наиболее часто ПЭ перампанела, зарегистрированные в опорных, клинических и постмаркетинговых исследованиях, в том числе при длительной терапии, были связаны с воздействием на центральную нервную систему и включали у взрослых головокружение, сонливость, усталость, раздражительность и головную боль (обычно легко или умеренно выраженные) (J.M. Serratosa и соавт., 2013; B.J. Steinhoff и соавт., 2013; M. Hintz и соавт., 2016; F.M. Besag и P.N. Patsalos, 2016; K. Singh и соавт., 2016), а у детей — вялость и усталость (A. Biro и соавт., 2013), чаще наблюдавшиеся при применении высоких доз. В обзоре F. Rugg-Gunn (2014), обобщившем результаты 3 клинических исследований фазы III, и в исследованиях, проводимых в клинической практике

(B.J. Steinhoff и соавт., 2014), сообщается о редких случаях появления симптомов депрессии и агрессивности на фоне приема перампана. А.В. Ettinger и соавт. (2015) сообщают, что в исследованиях перампана фазы III общая частота психических ПЭ была выше при приеме более высокой дозы препарата: 17,2 % при приеме 8 мг/сут и 22,4 % — при приеме 12 мг/сут (при приеме плацебо — 12,4 %). Враждебность и агрессия отмечены у 12,3 % пациентов на дозе 8 мг/сут, у 20,4 % — на дозе 12 мг/сут, и у 5,7 % — в группе плацебо [34].

В исследовании A. Rohracher и соавт. (2016) с участием 122 пациентов у 8 % больных отмечены психические нарушения (включая депрессию, агрессию, раздражительность), у 7 % — когнитивные нарушения (субъективные нарушения концентрации; нейропсихологическое исследование не проводилось). Головокружение — основной ПЭ перампана — уменьшается при приеме препарата непосредственно перед сном, в постели. Риск психиатрических ПЭ перампана, варьирующих от легкой депрессии до агрессии и попыток суицида, повышен у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе, поэтому у этой категории пациентов препарат нужно назначать с особенной осторожностью [68].

В проведенном нерандомизированном ретроспективном исследовании, выполненном в нескольких эпилептологических центрах США, обследовали большую группу взрослых амбулаторных больных эпилепсией на предмет выявления у них субъективных когнитивных ПЭ терапии (на основании докладов самих пациентов) [17]. Среди 1189 пациентов 546 получали монотерапию и 643 — политерапию. Оценивали возможность различных АЭП вызывать нарушения речи, аномию, трудности в подборе слов, снижение концентрации внимания, снижение памяти, замедленность мышления, замешательство, дезориентацию. Было отмечено, что среди многих факторов, которые могут вызвать когнитивные нарушения, именно прием АЭП был ассоциирован с самой высокой частотой появления субъективных когнитивных нарушений. Данные нарушения явились причиной отмены терапии или значимого снижения дозы препарата у 12,8 % пациентов. Топирамат и зонисамид

являлись основными препаратами, при приеме которых возникали субъективные когнитивные ПЭ терапии (21,5 и 14,9 % случаев из числа принимавших эти препараты соответственно). Наименьшая частота данных ПЭ отмечена при приеме габапентина (7,3 % случаев), вальпроата (8,3 %), ламотриджина (8,9 %), карбамазепина (9,9 %), леветирацетама (10,4 %) и окскарбазепина (11,6 % случаев). Субъективные когнитивные ПЭ отмечались реже в монотерапии АЭП, чем при политерапии. В режиме монотерапии непереносимые когнитивные ПЭ не встречались при приеме вальпроата. При исключении из исследования первых 8 нед с момента начала приема препаратов частота когнитивных нарушений уменьшалась, но все-таки оставалась максимальной для топирамата, фенитоина, зонисамида и минимальной — для габапентина, вальпроата и ламотриджина.

Таким образом, при назначении антиэпилептической терапии следует обращать особенное внимание на потенциальное влияние препаратов на когнитивные функции. АЭП с потенциально благоприятным влиянием должны назначаться в первую очередь, особенно в детском возрасте (учитывая возможное влияние на развитие ребенка), подросткам, пациентам с эпилепсией, сочетающейся с другими расстройствами (включая психические, поведенческие нарушения, расстройства настроения). Однако в любом случае, независимо от возраста пациента и исходного уровня его когнитивных функций и психических нарушений, усугубление нарушений под влиянием терапии окажет существенное отрицательное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Вместе с тем продолжающиеся приступы и высокий индекс эпилептиформной активности на ЭЭГ также ухудшают когнитивные функции пациентов. В связи с этим нелегкая задача врача заключается в «балансировании» и подборе АЭП, с одной стороны, сильных и высокоэффективных, а с другой — не оказывающих или оказывающих в минимальной степени ПЭ в отношении когнитивных функций. J.-A. Witt и Ch. Helmstaedter (2011) рекомендуют проводить обязательное нейропсихологическое тестирование всем больным эпилепсией до назначения терапии и на фоне приема различных АЭП [88, 89].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Воронкова К.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А., Холин А.А. Рациональная антиэпилептическая фармакотерапия. М.: Бином, 2007. 275 с. [Vorontkova K.V., Petrukhin A.S., Pylaeva O.A., Kholin A.A. Rational antiepileptic pharmacotherapy. Moscow: Binom, 2007. 275 p. (In Russ.)].
2. Зенков Л.Р. Бессудорожные эпилептические энцефалопатии с психиатрическими, коммуникативными и поведенческими расстройствами. Вестник эпилептологии 2004;2:7–11. [Zenkov L.R. Anxiety epileptic encephalopathy with psychiatric, communicative and behavioral disorders. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2004;2:7–11. (In Russ.)].
3. Иванова И.В., Мухин К.Ю., Пылаева О.А. и др. Мутации в гене *ARX*: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов. Русский журнал детской неврологии 2017;12(4):58–67. [I.V. Ivanova, K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva et al. Mutations in the *ARX* gene: clinical, electroencephalographic and neuroimaging features in 3 patients. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(4):58–67. (In Russ.)].
4. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии 2012;7(1):3–20. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, treatment. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2012;7(1):3–20. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю. Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия) с фокусом на электроэнцефалографические критерии. Русский журнал детской неврологии 2016;11(3):8–21. [Mukhin K.Yu. Landau–Kleffner syndrome (acquired epileptic aphasia) with focus on electroencephalographic criteria. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(3):8–21. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):8–24. [Mukhin K.Yu. Focal cortical dysplasia: clinical-electro-neuroimaging characteristics. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):8–24. (In Russ.)].
8. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна с фокусом на электроэнцефалографические критерии. Русский журнал детской неврологии 2017;12(2):21–35. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu. Epilepsy with electrical epileptic status in the phase of slow-wave sleep with focus on electroencephalographic criteria. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(2):21–35. (In Russ.)].
9. Мухин К.Ю., Головтеев А.Л. Приобретенный эпилептический лобный синдром. Русский журнал детской неврологии 2008;3(1):21–9. [Mukhin K.Yu., Golovtееv A.L. Acquired epileptic frontal syndrome. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2008;3(1):21–9. (In Russ.)].
10. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Тысячина М.Д. и др. Электrokлиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме. Русский журнал детской неврологии 2006;1(1):6–17. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Tysichina M.D. Electro-clinical characteristics of patients with symptomatic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization on the electroencephalogram. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2006;1(1):6–17. (In Russ.)].
11. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):52–62. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):52–62. (In Russ.)].
12. 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 therapy. Moscow: Granat, 2016. 236 p. (In Russ.)].
13. Эпилептология детского возраста: руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. 624 с. [Epileptology of childhood: a guide for doctors. Ed. A.S. Petrukhin. Moscow: Meditsina, 2000. 624 p. (In Russ.)].
14. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): adverse cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016 May 16. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
15. Alsaadi T., El Hammami K., Shahrouh T.M. et al. Prevalence of depression and anxiety among patients with epilepsy attending the epilepsy clinic at Sheikh Khalifa Medical City, UAE: a cross-sectional study. Epilepsy Behav 2015;52(Pt A):194–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.09.008.
16. Andersohn F., Schade R., Willich S.N. et al. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. Neurology 2010;75(4):335–40. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea157e.
17. Arif H., Buchsbaum R., Weintraub D. et al. Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2009;14(1):202–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.10.017.
18. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 176–87.
19. Aurich-Barrera B., Wilton L., Brown D. et al. Paediatric post-marketing pharmacovigilance: comparison of the adverse event profile of vigabatrin prescribed to children and adults. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20(6):608–18. DOI: 10.1002/pds.2105.
20. Barabas G., Matthews W.S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. Pediatrics 1988;82(2):284–5. PMID: 3399308.
21. Ben-Menachem E., Scheepers B., Stodieck S. Epilepsy: from consensus to daily practice. Acta Neurologica Scandinavica 2003;108:5–15. PMID: 14510815.
22. Berg A.T. Epilepsy, cognition and behavior: the clinical picture epilepsia. Epilepsia 2011;52(suppl 1):7–12. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x.
23. Besag F., Gobbi G., Aldenkamp A. et al. Behavioural and psychiatric disorders associated with epilepsy syndromes. In: Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy. Eds.: F. Besag, A. Aldenkamp, R. Caplan et al. Montreux: J.L. Eurotext, 2016. Pp. 46–62.
24. Boylan L.S., Flint L.A., Labovitz D.L. Depression but not seizure frequency predicts quality of in treatment-resistant epilepsy. Neurology 2004;62(2):258–61. PMID: 14745064.
25. Braun K.P. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. Curr Opin

- Neurol 2017;30(2):140–7. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000424.
26. Brent D.A., Crumrine P.K., Varma R. et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics* 1987;80(6):909–17. PMID: 3684404.
27. Calandre E.P., Dominguez-Granados R., Gomez-Rubio M. et al. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neur Scand* 1990;81(6):504–6. PMID: 2220307.
28. Cook M., Shorvon S. The pharmacokinetics and clinical therapeutics of antiepileptic drugs. In: *Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures*. Oxford: Oxford university press, 2013. Pp. 279–289.
29. Craig I., Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994;35(2):381–90. PMID: 8156961.
30. Cramer J.A., Hammer A.E., Kustra R.P. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):702–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.07.005.
31. Deonna Th., Roulet-Perez E. Mental retardation and epilepsy. In: *Mental retardation*. Eds.: D. Riva et al. Montrouge: J.L. Eurotext, 2007. Pp. 19–32.
32. Doose H. EEG in childhood epilepsy. Hamburg: John Libbey, 2003. Pp. 218–27.
33. Dulac O., Pinard J.-M., Plouin P. Infantile spasms associated with cortical dysplasia and tuberous sclerosis. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Eds.: R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers, 1996. Pp. 217–225.
34. Ettinger A.B., LoPresti A., Yang H. et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the non-competitive AMPA receptor antagonist perampanel. *Epilepsia* 2015;56(8):1252–63. DOI: 10.1111/epi.13054.
35. Fiest K.M., Dykeman J., Patten S.B. et al. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;80(6):590–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0.
36. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475–82. DOI: 10.1111/epi.12550.
37. Galanopoulou A.S., Bojko A., Lado F., Moshe S.L. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev* 2000;22(5):279–95. PMID: 10891635.
38. Gallassi R., Morreale A., Di Sarro R. et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992;33(suppl 6):41–4. PMID: 1486836.
39. Grevers E., Breuer L.E., Ijff D.M., Aldenkamp A. Mental slowing in relation to epilepsy and antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand* 2016;134(2):116–22. DOI: 10.1111/ane.12517.
40. Harbord M.G. Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents. *J Clin Neurosci* 2000;7(3):213–6. DOI: 10.1054/jocn.1999.0190.
41. Hirashima Y., Morimoto M., Nishimura A. et al. Alternative psychosis and dysgraphia accompanied by forced normalization in a girl with occipital lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;12(3):481–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.11.002.
42. Holmes G.L. Effect of seizures on the developing brain and cognition. *Semin Pediatr Neurol* 2016;23(2):120–6. DOI: 10.1016/j.spen.2016.05.001.
43. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
44. Ibrahim G.M., Cassel D., Morgan B.R. et al. Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain* 2014;137(Pt 10):2690–702. DOI: 10.1093/brain/awu214.
45. Ijff D.M., Aldenkamp A. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol* 2013;111:707–18. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00073-7.
46. Ijff D.M., van Veenendaal T.M., Debeij van Hall M.H. et al. The cognitive profile of ethosuximide in children. *Paediatr Drugs* 2016;18(5):379–85. DOI: 10.1007/s40272-016-0187-z.
47. Jaimes-Bautista A.G., Rodriguez-Camacho M., Martinez-Juarez I.E., Rodriguez-Agudelo Y. Quantitative and qualitative analysis of semantic verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurologia* 2017;S0213-4853(17)30235-9. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.07.001.
48. Josephson C.B., Jette N.M. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry* 2017;29(5):409–24. DOI: 10.1080/09540261.2017.1302412.
49. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30(2):123–42. PMID: 17253878.
50. Kaufman K.R., Struck P.J. Activation of suicidal ideation with adjunctive rufinamide in bipolar disorder. *Epilepsy Behav* 2011;20(2):386–9. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.11.014.
51. Kleffner F.R., Landau W.M. The Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(suppl 7):3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02208.x.
52. Korman B., Krsek P., Duchowny M. et al. Early seizure onset and dysplastic lesion extent independently disrupt cognitive networks. *Neurology* 2013;81(8):745–51. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aa2a.
53. Levinson D.F., Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology* 1999;53(7):1503–11. PMID: 10534259.
54. Machado R.A., Espinosa A.G., Melendrez D. et al. Suicidal risk and suicide attempts in people treated with antiepileptic drugs for epilepsy. *Seizure* 2011;20(4):280–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2010.12.010.
55. Mastrangelo M. Lennox–Gastaut syndrome: a state of the art review. *Neuropediatrics* 2017;48(3):143–51. DOI: 10.1055/s-0037-1601324.
56. Meador K. Neurodevelopmental impact of antiepileptic drugs. In: *Neuropsychology in the care of people with epilepsy*. Eds.: Ch. Helmstaedter et al. UK: J.L. Eurotext, 2011. Pp. 179–87.
57. Miller L.A., Galioto R., Tremont G. et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav* 2016;56:113–7. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.01.011.
58. Moavero R., Santarone M.E., Galasso C., Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2017;39(6):464–69. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
59. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555–67. PMID: 17604407.
60. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(7):453–8. PMID: 9698058.
61. Olesen J.B., Hansen P.R., Erdal J. et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(5):518–24. DOI: 10.1002/pds.1932.
62. Overwater I.E., Verhaar B.J.H., Lingsma H.F. et al. Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. *J Neurol* 2017;264(1):161–7. DOI: 10.1007/s00415-016-8335-5.
63. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. London: Springer, 2010. Pp. 45–49, 325–335.
64. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16(10):695–724. PMID: 12269862.
65. Poindexter A.R., Kolstoe P.D. Effects of barbiturate withdrawal on behavior. Results from a barbiturate discontinuation program. *Habilitative Mental Healthcare Newsletter* 1998;11:63–70.
66. Prevey M.L., Delaney R.C., Cramer J.A. et al. Effect of valproate on cognitive function. Comparison with carbamazepine.

- The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol* 1996;53(10):1008–16. PMID: 8859063.
67. Reilly C., Atkinson P., Krishna B.D. et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014;133(6):1586–93. DOI: 10.1542/peds.2013-3787.
68. Rohrer A., Brigo F., Hofler J. et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1403–11. DOI: 10.1080/14656566.2016.1195810.
69. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(suppl 1):13–5. DOI: 10.1111/epi.12504.
70. Sabers A., Moller A., Dam M. et al. Cognitive function and anticonvulsant therapy: effect of monotherapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1995;92(1):19–27. PMID: 7572056.
71. Sanchez-Fernandez I.S., Loddenkemper T. Continuous spike-and-wave during sleep including Landau–Kleffner syndrome. In: Wyllie’s treatment of epilepsy. Principles and practice. Ed. E. Wyllie. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. Pp. 284–292.
72. Sankar R., Holmes G.L. Mechanisms of action for the commonly used antiepileptic drugs: relevance to antiepileptic drug-associated neurobehavioral adverse effects. *J Child Neurol* 2004;19(suppl 1):6–14. DOI: 10.1177/088307380401900102.
73. Scheffer I.E., Berkovic S., Capovilla G. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–21. DOI: 10.1111/epi.13709.
74. Schoenberg M.R., Rum R.S., Osborn K.E., Wertz M.A. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of levetiracetam on cognition, mood and balance in healthy older adults. *Epilepsia* 2017;58(9):1566–74. DOI: 10.1111/epi.13849.
75. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1–10. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.007.
76. Straussberg R., Kivity S., Weitz R. et al. Reversible cortical atrophy and cognitive decline induced by valproic acid. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2(4):213–8. PMID: 10726594.
77. Swaiman K.F., Ashwal S., Ferriero D.M. et al. Swaiman’s pediatric neurology. Principles and practice. 6th edn. Philadelphia: Elsevier, 2017. 2969 p.
78. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–75.
79. Thompson P.J., Huppert F.A., Trimble M.R. Phenytoin and cognitive functions: effects on normal volunteers and implications for epilepsy. *British Journ Clin Psychol* 1981;20(Pt 3):155–62. PMID: 7284649.
80. Thompson P.J., Huppert F., Trimble M.R. Anticonvulsant drugs, cognitive function and memory. *Acta Neurol Scand* 1980;80:75–81. PMID: 6937084.
81. Thompson P.J., Trimble M.R. Sodium valproate en cognitive functioning in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12(6):819–24. PMID: 6803819.
82. Trimble M.R., Schmitz B. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Guildford: Clarus Press Ltd., 2002. 199 p.
83. Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike–waves during slow-wave sleep including Landau–Kleffner syndrome: what determines the outcome? In: Outcome of childhood epilepsies. Eds.: W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer, C. Camfield, P. Camfield. Montrouge: J.L. Eurotext, 2013. Pp. 141–148.
84. Van Veenendaal T.M., Ijff D.M., Aldenkamp A. et al. Glutamate concentrations vary with antiepileptic drug use and mental slowing. *Epilepsy Behav* 2016;64(Pt A):200–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.08.027.
85. Vining E.P. Use of barbiturates and benzodiazepines in treatment of epilepsy. *Neurol Clin* 1986;4(3):617–32. PMID: 3528811.
86. Vinten J., Bromley R.L., Taylor J. et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):197–201. DOI: 10.1016/j.yebeh.2008.10.011.
87. Williams A.E., Giust J.M., Kronenberg W.G., Dunn D.W. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:287–96. DOI: 10.2147/NDT.S81549.
88. Witt J.-A., Helmstaedter Ch. Assessing cognitive antiepileptic drug effects in the individual patient. In: Neuropsychology in the care of people with epilepsy. Eds.: Ch. Helmstaedter et al. UK: J.L. Eurotext, 2011. Pp. 163–177.
89. Witt J.A., Elger C.E., Helmstaedter C. Impaired verbal fluency under topiramate – evidence for synergistic negative effects of epilepsy, topiramate and polytherapy. *Eur J Neurol* 2013;20(1):130–7. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03814.x.

Варианты патоморфоза клинической картины фокальных эпилепсий

М.Г. Амирханян, А.С. Котов, Ю.В. Елисеев, А.В. Шаталин

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

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

Введение. Патоморфоз эпилепсии — процесс трансформации картины заболевания под воздействием факторов среды. Данный процесс может быть результатом естественной эволюции, обусловленной, к примеру, генетическими мутациями, что придает ему стойкий характер, а также результатом влияния искусственно созданных факторов среды, например фармакотерапии. В статье отражены наиболее типичные изменения клинической картины фокальных форм эпилепсии, возникающие в результате воздействия основных «двигателей патоморфоза» и затрагивающие все периоды течения заболевания: приступы, постприступный и межприступный периоды.

Цель исследования — повышение эффективности терапии фокальных форм эпилепсии у взрослых с учетом особенностей патоморфоза заболевания.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 70 пациентов общей группы с фокальными формами эпилепсии, преимущественно с резистентным течением, обратившиеся за специализированной помощью; среди них мужчин — 31 (44 %), женщин — 39 (56 %), в возрасте от 18 до 78 лет.

Результаты. У 76 % пациентов общей группы отмечалось появление новых типов приступов в анамнезе. Из них в 85 % случаев наблюдалось присоединение нового типа к уже имеющимся, в 15 % случаев приступам одного типа на смену приходили приступы другого типа. У 87 % пациентов было выявлено изменение частоты приступов в анамнезе. «Миграция приступов» во времени суток наблюдалась в 19 % случаев. Когнитивные нарушения разной степени выраженности отмечались у 48 % пациентов. Тревожно-депрессивные нарушения были выявлены в 42 % случаев. Периоды ремиссии в анамнезе более 12 мес с последующим рецидивом отмечались у 27 % пациентов общей группы. Из них в 88 % случаев ремиссия была результатом применения антиэпилептических препаратов, а 53 % рецидивов были связаны с необоснованной их отменой. Феномен аггравации приступов отмечался у 9 % пациентов общей группы. На момент осмотра у 91 % пациентов течение эпилепсии было резистентным, из них у 64 % отмечались тяжелые вторично-генерализованные судорожные приступы. Некомплаентность была выявлена в 47 % наблюдений.

Выводы. Тот или иной вариант патоморфоза эпилепсии является результатом комплексного влияния факторов среды. Наиболее весомым внешним фактором служит антиэпилептическая фармакотерапия, которая наряду с другими факторами требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: эпилепсия, патоморфоз, антиэпилептическая терапия, аггравация, нетерминальная ремиссия, фармакорезистентность

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-34-43

FOCAL EPILEPSIES: PATHOMORPHOSIS TYPES

M.G. Amirkhanian, A.S. Kotov, Yu.V. Eliseev, A.V. Shatalin

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

Background. Pathomorphosis of epilepsy is a process of the disease picture transformation due to environmental factors. It can be a result of natural evolution associated, for example, with genetic mutations, which makes it stable. It can also be caused by some artificial factors, such as pharmacotherapy. The article describes the most typical changes in the clinical picture of focal epilepsy induced by the main «engines of pathomorphosis» and affecting all periods of the disease: seizures, post-seizure and intra-seizure periods.

Objective: to increase the efficacy of treatment of focal epilepsy in adults taking into account specific features of the disease pathomorphosis.

Materials and methods. We enrolled 70 patients with focal epilepsy (mostly drug-resistant), who sought special medical assistance. The sample included 31 males (44 %) and 39 females (56 %) aged between 18 and 78 years.

Results. In 76 % of patients in the general group, new types of seizures appeared. Of these, in 85 % of cases a new types of seizure have been added to existing ones. In 15 % of cases, seizures of the same type were replaced by another type. In 87 % of patients, a change in the incidence of relapse in the history was detected. «Migration of the seizures» during the day was observed in 19 % of cases. Cognitive disorders of varying severity were observed in 48 % of patients. Anxiety-depressive disorders were detected in 42 % of cases. The remission period in history for 12 months with subsequent relapse was observed in 27 % of patients in the general group. Of these, in 88 % of cases, remission was the result of using antiepileptic drugs, and 53 % of relapses were caused by their unjustified cancellation. Aggravation of seizures was observed in 9 % of patients in the general group. During the study, 91 % of patients were drug-resistant, of whom 64 % had severe secondarily generalized seizures. Non-compliance was detected in 47 % of cases.

Conclusions. The variant of epilepsy pathomorphosis is determined by the complex of environmental factors. Antiepileptic pharmacotherapy is the most significant factor that requires further study, as well as other factors.

Key words: epilepsy, pathomorphosis, antiepileptic therapy, aggravation, nonterminal remission, drug resistance

Введение

Эпилепсия — одно из наиболее частых неврологических заболеваний. По разным данным, распространенность ее в популяции в среднем составляет от 5 до 10 случаев на 1 тыс. населения [1, 27]. Патоморфоз эпилепсии — процесс трансформации картины заболевания под воздействием факторов среды, он может быть результатом естественной эволюции, обусловленной, к примеру, генетическими мутациями, что придает ему стойкий характер, или результатом влияния искусственно созданных факторов среды, например фармакотерапии [19, 25]. Во 2-м случае патоморфоз является индуцированным, генетически не закрепленным и менее стойким в сравнении с естественным, что не исключает обратного развития признаков заболевания после прекращения действия индуцирующих факторов [14]. Процесс может быть положительно и отрицательно направленным. Положительный патоморфоз характеризуется тенденцией к развитию защитно-компенсаторных механизмов организма под влиянием факторов среды, способствующих сглаживанию или редукции проявлений заболевания. При отрицательном патоморфозе наблюдается обратная картина.

В широком смысле трансформация в рамках патоморфоза эпилепсии касается не только клинических, но также нейрофизиологических и эпидемиологических аспектов [5]. Знания о вариантах и закономерностях течения процесса, роли факторов среды позволяют предвидеть возможное развитие общей картины заболевания и своевременно провести профилактику или коррекцию нежелательных тенденций. С учетом вышеизложенного изучение данной темы является актуальной необходимостью до тех пор, пока существует проблема эпилепсии. В настоящей работе отражены наиболее типичные изменения клинической картины фокальных форм эпилепсии, возникающие в результате воздействия основных «двигателей патоморфоза» и затрагивающие все периоды течения заболевания: приступы, постприступный и межприступный периоды.

Цель исследования — повышение эффективности терапии фокальных форм эпилепсии у взрослых с учетом особенностей патоморфоза заболевания.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 70 пациентов общей группы, с фокальными формами эпилепсии, преимущественно с резистентным течением, обратившиеся

за специализированной помощью в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Среди них мужчин — 31 (44 %), женщин — 39 (56 %), в возрасте от 18 до 78 лет. В расчетах за 100 % общей группы приняты 70 человек, за 100 % мужчин — 31 человек, за 100 % женщин — 39 человек. Возраст дебюта эпилепсии от 1 до 71 года. Длительность заболевания составляла от 1 года до 52 лет, в среднем 17,1 года. Катамнез от 1 года до 5 лет (в среднем 2,5 года) был отслежен у всех пациентов. Обследование включало клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования: клинко-неврологический осмотр, по показаниям: лабораторный контроль функции внутренних органов, контроль концентрации антиэпилептических препаратов (АЭП) в плазме крови, электроэнцефалографию (ЭЭГ/видео-ЭЭГ-мониторинг), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Всем пациентам назначалась стартовая антиэпилептическая терапия или проводилась коррекция текущей терапии, с применением основных групп АЭП. Эффективность терапевтических мероприятий оценивалась на основании дневника приступов, заполняемого пациентом самостоятельно, и результатов исследований.

Результаты

Появление новых типов приступов и трансформация одних типов приступов в другие. Криптогенные и симптоматические формы эпилепсии часто характеризуются наличием у пациента не одного, а нескольких типов пароксизмов одновременно. Как правило, это простые парциальные (ППП), сложные парциальные (СПП) и вторично-генерализованные судорожные приступы (ВГСП). У 22 (31 %) пациентов общей группы отмечался 1 тип приступов, у 27 (39 %) — 2 типа, у 21 (30 %) пациента — все 3 типа приступов. У мужчин 1 тип приступов отмечался в 7 (23 %), 2 типа — в 13 (42 %), 3 типа — в 11 (35 %) случаях из 31. У женщин 1 тип приступов отмечался в 11 (28 %), 2 типа — в 17 (44 %), 3 типа — в 11 (28 %) случаях из 39. Тяжелые ВГСП в анамнезе отмечались у 62 (89 %) пациентов — 26 (84 %) мужчин и 36 (92 %) женщин. У 16 (23 %) пациентов — 9 (29 %) мужчин и 7 (18 %) женщин — ВГСП был единственным типом приступов. ППП изолированно и в комплексе с другими типами отмечались у 30 (43 %) пациентов — 14 (45 %) мужчин и 16 (41 %) женщин. Нет строгой очередности появления их в клинической картине заболевания. Типична

ситуация, когда на протяжении длительного времени у пациента отмечаются ППП в виде изолированной ауры, затрагивающие вегетативную (восходящие эпилептические ощущения и др.), психическую (*deja vu*, *jamaï vu* и др.) и чувствительную сферы и не идентифицируемые пациентом как эпилептические. В связи с этим длительное время приступы остаются не диагностированными, и в отношении них не проводятся терапевтические мероприятия. В этих условиях дальнейшее течение заболевания, как правило, осложняется возникновением новых, более тяжелых СПП или ВГСП дополнительно к имеющимся и, нередко, увеличением их общей частоты [3]. Время, необходимое для подобного рода трансформаций, варибельно. В нашем исследовании отмечены случаи от нескольких месяцев до 20 лет. У 53 (76 %) пациентов общей группы в клинической картине отмечено появление новых типов приступов. В остальных 27 (24 %) случаях тип приступа не менялся с момента дебюта эпилепсии либо под воздействием АЭП количество типов приступов уменьшалось. При этом в 45 (85 %) из 53 случаев к имеющимся приступам добавлялся новый тип, а в 9 (15 %) случаях приступам одного типа на смену приходили приступы другого типа. В группе из 53 пациентов, у которых отмечался тот или иной вариант новых приступов, в 30 (57 %) случаях к легким приступам присоединялись тяжелые, в 15 (28 %) — к тяжелым приступам присоединялись легкие, в 3 (6 %) — легкие приступы сменились тяжелыми, в 5 (9 %) случаях тяжелые приступы сменились легкими. Изменение частоты приступов в анамнезе отмечалось у 61 (87 %) пациента общей группы, у остальных 9 (13 %) пациентов данный параметр являлся стабильным с момента дебюта заболевания. При этом учащение приступов отмечалось в 15 (25 %), урежение — в 19 (31 %), варибельное течение — в 27 (44 %) случаях из 61. Основными факторами, способствующими отрицательному патоморфозу, описанному выше, являются недостаточная информированность и стереотипы пациента относительно проявлений эпилептического приступа, дефект первичной профессиональной диагностики, отсутствие антиэпилептической терапии, наличие провокаторов приступов, инициальное повреждение головного мозга, естественная эволюция структурных изменений головного мозга. Полноценная информированность пациентов о своем состоянии, методах терапии, правилах приема АЭП выявлена у 20 (28 %) пациентов — 8 (26 %) мужчин и 12 (31 %) женщин. Дефект первичной диагностики и отсутствие антиэпилептической терапии в дебюте отмечались в 30 (43 %) случаях, а наличие тех или иных провоцирующих факторов — в 53 (76 %) случаях из общего числа наблюдений.

Нередки случаи дебюта эпилепсии с тяжелых ВГСП с последующим присоединением к ним менее

тяжелых СПП или легких ППП при одновременном снижении частоты тяжелых ВГСП или даже их полном исчезновении. Вероятно, это происходит потому, что часть (или все) ВГСП ограничиваются развитием изолированной ауры без нарушения сознания или СПП без вторичной генерализации. Как правило, это является результатом воздействия адекватной антиэпилептической терапии, а процесс в этом случае считается положительно направленным. Дебют с ВГСП отмечался у 36 (51 %) пациентов — 21 (68 %) мужчины и 15 (39 %) женщин. При этом трансформация ВГСП в СПП или ППП отмечалась в 5 (14 %) случаях из 36 и всегда была результатом применения АЭП. Полное исчезновение всех типов приступов и выход в ремиссию является наилучшим вариантом патоморфоза заболевания. На момент осмотра ремиссия более 12 мес наблюдалась лишь у 6 (9 %) пациентов общей группы.

«Миграция приступов» во времени суток. Несмотря на то что развитие эпилептического приступа возможно в любое время суток, все же в большинстве случаев они проявляются в состоянии бодрствования. Однако у некоторых пациентов не исключена ситуация, когда дневные приступы трансформируются в ночные или дополняются ими. Аналогично этому ночные приступы, отмечавшиеся в дебюте заболевания, могут со временем дополниться дневными или заместиться ими. «Миграция приступов» во времени суток отмечалась у 13 (19 %) пациентов — 5 (16 %) мужчин и 8 (21 %) женщин. При этом ночные приступы стали дневными в 2 (15,5 %) случаях, к ночным добавились дневные — в 7 (53,5 %), а к дневным добавились ночные — в 4 (31 %) случаях из 13. У остальных 57 (81 %) пациентов общей группы «миграция приступов» во времени суток не наблюдалась или была несущественна. Дебют эпилепсии с ночных приступов отмечался у 18 (26 %) пациентов общей группы, при этом с учетом вышеизложенного у 9 (50 %) из них ночные приступы дополнялись дневными или замещались ими. Прогнозирование вероятности такого развития событий — задача трудновыполнимая, но актуальная, поскольку при появлении дезадаптирующих дневных приступов происходит резкое снижение качества жизни, социальной адаптации, а при наличии тяжелых ВГСП повышается риск травматизации пациента [13]. Факторами, способствующими такой эволюции клинической картины, могут служить аггравация, отмена или нерациональная коррекция антиэпилептической терапии, провокаторы приступов. По нашим наблюдениям, аггравация стала причиной возникновения дневных приступов в 2 (22,3 %), отмена АЭП — в 4 (44,4 %), а провокация приступов — в 3 (33,3 %) случаях из 9. Детальное изучение анамнеза этих пациентов выявило особенности, которые могут способствовать такому варианту патоморфоза, среди

них серийное течение ночных приступов, резистентное течение эпилепсии с отсутствием даже минимальных «периодов тишины», наличие 2 и более типов приступов, височная или лобная локализация очага, верифицированная на ЭЭГ. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения и подтверждения на большей выборке пациентов. Все 9 пациентов данной группы отметили выраженное снижение качества жизни и социальной адаптации, что на момент осмотра было верифицировано при тестировании по методу QOLIE-31 (табл. 1).

Формирование стойких когнитивных и психических расстройств. Когнитивные и психические нарушения относятся к тем неврологическим дисфункциям, которые могут отмечаться не только во время приступа и в постприступном периоде, но и перманентно, проявляясь в течение всего межприступного интервала. По данным отечественной и зарубежной литературы, большинство пациентов с активным течением фокальной эпилепсии страдают выраженными

когнитивными и тревожно-депрессивными нарушениями [10, 13, 25]. Когнитивные нарушения отмечались в 33 (47 %) случаях — у 15 (48 %) мужчин и 18 (46 %) женщин. Тревожно-депрессивные нарушения отмечались в 29 (42 %) случаях — у 13 (42 %) мужчин и 16 (41 %) женщин. Кроме того, сравнительный анализ результатов нашего исследования показал, что эпилепсия в контексте коморбидных психических расстройств больше «болезнь тревоги», чем «болезнь депрессии». Во всех 29 случаях психических нарушений отмечались клинически выраженные тревожные нарушения, но лишь в 22 (76 %) из них, наряду с тревожными, отмечались клинически выраженные депрессивные нарушения. Формированию когнитивных и психических расстройств способствуют высокая частота приступов, лобная или височная локализация эпилептогенного очага, наличие в клинической картине СПП и ВГСП, относящихся к тяжелым типам пароксизмов, эпилептиформная активность на ЭЭГ,

Таблица 1. Результаты тестирования 9 пациентов, имеющих присоединившиеся дезадаптирующие дневные приступы (тестирование по методу QOLIE-31)

Table 1. The results of testing in 9 patients with disadaptive day seizures (using the QOLIE-31 questionnaire)

Шкала Scale	Пациент, № Patient, No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Т-баллы (минимум 11, максимум 73) T-score (minimum 11, maximum 73)								
1. Страх приступа 1. Fear of having a seizure	42	43	53	36	51	39	27	38	29
2. Общее качество жизни 2. Overall quality of life	31	54	31	32	56	35	42	34	27
3. Эмоциональное здоровье 3. Emotional health	40	15	21	46	40	30	38	36	36
4. Энергичность/утомляемость 4. Vigor/fatigability	40	45	29	47	51	45	43	43	36
5. Когнитивные функции 5. Cognitive functions	40	37	34	34	43	27	42	32	41
6. Побочные эффекты 6. Side effects	50	43	35	53	32	53	32	42	35
7. Социальные функции 7. Social functions	34	27	41	39	44	34	26	29	26
ОБЩАЯ ОЦЕНКА СЗКЖ OVERALL HRQOL	34	30	29	35	44	28	30	29	27

Примечание. QOLIE-31 (Quality Of Life In Epilepsy-31) — метод оценки качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с эпилепсией. Содержит 7 шкал (31 вопрос); дополнительно по специальной формуле рассчитывается общая оценка СЗКЖ — связанного со здоровьем качества жизни. Результат отражается в Т-баллах (минимум 11, максимум 73; чем выше балл, тем выше качество жизни).

Note. QOLIE-31 (Quality Of Life In Epilepsy-31) is a questionnaire designed for estimating health-related quality of life (HRQOL) in patients with epilepsy. It has 7 scales (31 questions); in addition, overall HRQOL is calculated using a special formula. The results are presented as a T-score (with a minimum score of 11 and maximum of 73; a higher score reflects a higher quality of life).

структурные изменения на МРТ, в особенности посттравматического характера, АЭП с выраженным подавляющим действием на когнитивную сферу [10]. Когнитивные и психические нарушения тесно переплетаются с одним из «краеугольных камней» успеха терапии — комплаентностью. Отмечено, что данные нарушения могут существенно снижать приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача, что соответствующим образом отражается на качестве контроля над приступами и может привести к еще большей дестабилизации в когнитивной и психической сферах [8]. Некомплаентность отмечалась в 33 (47 %) случаях — у 17 (55 %) мужчин и 15 (38 %) женщин. Своевременная диагностика, адекватная стартовая терапия с быстрым установлением контроля над приступами, устранение специфических побочных эффектов АЭП являются основными профилактическими мероприятиями, предотвращающими развитие когнитивных и психических расстройств у пациентов с эпилепсией. Повторные визиты к врачу, рациональное уменьшение кратности приема АЭП, полноценная информированность пациентов и родственников о заболевании позволяют повысить комплаентность и качество терапии.

Рецидив приступов. Достижение ремиссии является несомненным успехом и главной целью антиэпилептической терапии. На момент первичного осмотра лишь 6 (9 %) пациентов из общей группы находились в ремиссии более года, во всех случаях это было результатом применения АЭП. Однако периоды ремиссии с последующим рецидивом в анамнезе пациентов встречаются чаще и связаны с временным прекращением приступов — так называемой нетерминальной ремиссией [12]. Основными причинами возникновения рецидива после относительно длительной ремиссии являются отмена АЭП или нерациональная коррекция фармакотерапии, провокация приступов, развитие толерантности к препарату. Ремиссия более 12 мес в анамнезе с последующим рецидивом отмечалась в 19 (27 %) случаях — у 10 (32 %) мужчин и 9 (23 %) женщин. В 17 (88 %) из 19 случаев ремиссия была связана с применением АЭП, в 2 (12 %) случаях возникла спонтанно. В 10 (53 %) из 19 случаев рецидив был связан с отменой АЭП, в 2 (10,5 %) — со снижением дозы АЭП, в 2 (10,5 %) — с заменой на АЭП другой группы, в 1 (5 %) — с заменой оригинального АЭП на дженерик, в 4 (21 %) случаях — с провоцирующими факторами, из которых 2 (50 %) случая были связаны с приемом алкоголя. Таким образом, в 15 (79 %) из 19 случаев срыв ремиссии тем или иным образом был связан с манипуляциями при использовании АЭП. Вероятность рецидива в связи с прекращением приема АЭП после 5 лет медикаментозной ремиссии, по данным ряда авторов, достигает 66 %, в среднем 34 % [12, 30]. Среди испытуемых лишь у 2 пациентов

отмечена попытка отмены АЭП после 5-летней ремиссии, и в обоих случаях терапию пришлось восстановить по причине возобновления приступов. Для принятия решения о целесообразности отмены АЭП или коррекции терапии пациентам с длительной ремиссией необходимо учитывать ряд факторов, которые повышают риск рецидива в будущем: парциальный характер приступов, наличие провокаторов приступов, эпилептиформные изменения на ЭЭГ, структурные изменения головного мозга на МРТ, очаговые неврологические симптомы [31]. Возобновление приступов может быть обусловлено развитием толерантности к АЭП. Фармакокинетические механизмы развития этого феномена обусловлены изменениями в распределении и метаболизме препарата, фармакодинамические — адаптацией клеток-мишеней в результате изменения молекулярной структуры натриевых каналов под воздействием АЭП или собственно эпилептогенеза, при этом утрачивается тормозное влияние АЭП на эти каналы [24, 28]. Ряд авторов приводят данные о перекрестной толерантности при применении АЭП со схожими механизмами действия, однако это не всегда является правилом, как, например, в случае с фенитоином и карбамазепином; в то же время использование АЭП с разными механизмами действия не всегда исключает развитие этого феномена, как это наблюдается в случае с леветирацетамом и карбамазепином [29]. С развитием толерантности к препаратам, возможно, связан и феномен «медового месяца», наблюдаемый при фармакорезистентных формах эпилепсии. Суть этого феномена заключается в том, что в ответ на новый препарат, введенный в схему лечения, отмечается кратковременный положительный эффект, как правило, длящийся около 1–3 мес, после чего показатели частоты и тяжести приступов возвращаются на прежние уровни. Феномен «медового месяца» в анамнезе наблюдался у 6 (9 %) пациентов общей группы.

Феномен аггравации эпилепсии. Аггравация эпилепсии — парадоксальный эффект, суть которого заключается в возможности утяжеления течения эпилепсии, потери контроля над приступами вплоть до развития эпилептического статуса и появления новых типов приступов в результате применения АЭП [16]. Схожесть клинических симптомов при аггравации с возможным естественным патоморфозом заболевания может привести к ошибочной оценке эффективности терапии. Своевременное распознавание данного феномена позволит не допустить наращивания дозы АЭП с аггравирующим эффектом или отмены потенциально эффективного препарата. Инструментами для решения этой задачи являются своевременная диагностика парадоксальных эффектов АЭП, профилактика в группе риска и рациональная коррекция терапии. Методами диагностики и мониторинга нежелательных побочных реакций (НПР), к которым относят аггравацию,

являются постоянный контроль лекарственного анамнеза, установление связи между НПР и приемом АЭП, лабораторное исследование с определением концентрации АЭП в плазме крови, инструментальное исследование — ЭЭГ-контроль, клинико-неврологический осмотр в динамике. Для оценки достоверности связи между приемом АЭП и возникновением НПР можно использовать шкалу Naranjo [16].

К группам риска относятся пациенты с парциальными формами эпилепсии (часто — лобной локализации) при наличии феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС), верифицированного с помощью ЭЭГ, или, например, пациенты с нераспознанными идиопатическими формами эпилепсии при наличии миоклонических приступов и абсансов, которым в качестве АЭП назначен карбамазепин [9]. Потенциально аггравирующим эффектом может обладать любой препарат, но чаще всего в практике врача,

помимо карбамазепина, этот феномен можно наблюдать при применении фенитоина, габапентина, вигабатрина, ламотриджина, фенобарбитала, топирамата. По данным отечественной и мировой литературы, частота встречаемости феномена аггравации варьирует от 2–3 % при применении бензодиазепинов и вальпроатов до 10 % — при применении топирамата [9, 16]. Аггравация приступов в анамнезе отмечалась у 6 (9 %) пациентов — 2 (6,5 %) мужчин и 4 (10,5 %) женщин. Причиной аггравации был ламотриджин — в 2 (33 %), карбамазепин — в 2 (33 %), топирамат — в 1 (17 %) и зонисамид — в 1 (17 %) случае из 6. Дополнительными факторами риска аггравации являются женский пол, наличие нескольких типов приступов, политерапия, быстрое введение препарата в схему лечения. Применение режима политерапии и наличие 2 и более типов приступов в анамнезе отмечались у всех 6 пациентов; у 2 (33 %) из них дополнительно был выявлен

Таблица 2. Шкала Naranjo (шкала оценки достоверности связи между приемом антиэпилептического препарата и нежелательными побочными реакциями)

Table 2. Naranjo scale (a scale for assessing the likelihood of a causal relationship between antiepileptic drug intake and adverse drug reactions)

Критерий Criterion	Да Yes	Нет No	Неизвестно Not known
Описание НПР в литературе Previously reported cases of ADR	+1	0	0
Развитие НПР после назначения препарата Appearance of ADR after administration of the drug	+2	–1	0
После отмены препарата исчезновение НПР Disappearance of ADR after cessation of the drug	+1	0	0
Возникновение НПР при повторном применении препарата Re-appearance of ADR after readministration of the drug	+2	–1	0
Наличие других причин, объясняющих НПР Presence of other causes explaining ADR	–1	+2	0
Развитие реакции при назначении плацебо Appearance of the reaction after administration of a placebo	–1	+1	0
Повышенная концентрация препарата в крови Increased blood concentration of the drug	+1	0	0
Дозозависимый характер НПР Dose-dependent ADR	+1	0	0
Ранее перенесенные НПР при назначении препаратов этой группы Similar ADR observed after administration of the drugs from the same group	+1	0	0
Наличие изменений лабораторных показателей Changes in laboratory parameters	+1	0	0

Примечание. НПР — нежелательные побочные реакции. Интерпретация результатов: ≥9 баллов — достоверная связь развития НПР с приемом антиэпилептического препарата, 5–8 баллов — вероятная связь, 1–4 балла — возможная связь, <1 балла — маловероятная связь.

Note. ADR — adverse drug reactions. Results interpretation: ≥9 points — definite causal relationship between antiepileptic drug intake and ADR, 5–8 points — probable causal relationship, 1–4 points — possible causal relationship, <1 — doubtful causal relationship.

феномен ВБС при ЭЭГ-исследовании. Аггравация по типу парадоксальной интоксикации является результатом неспецифической реакции организма на АЭП и может быть скорректирована снижением дозы или отменой лишнего препарата [20]. Иногда, как в случае с зонисамидом, аггравирующий эффект может возникнуть при дальнейшем повышении дозы, уже после установления контроля над приступами, в период титрации. В этих случаях рекомендуется снизить дозу до эффективной, но не обладающей аггравирующим потенциалом. Подобное наблюдение в нашем исследовании было отмечено 1 раз и проявилось учащением приступов на дозе зонисамида 400 мг/сут, при том что на дозе 300 мг/сут ранее отмечался выраженный положительный эффект в виде снижения частоты приступов на 50 % и более. Было принято решение снизить дозу зонисамида до 300 мг/сут, что привело к стабилизации состояния.

Селективная аггравация обусловлена специфическими фармакодинамическими эффектами АЭП, приводящими к утяжелению течения определенных форм эпилепсии при одновременном положительном эффекте в случае других форм. Одно из первых описаний в литературе такого типа аггравации связано с развитием статуса тонических приступов, спровоцированного введением бензодиазепинов у пациентов с синдромом Леннокса–Гастро [32]. Классический пример селективной аггравации можно наблюдать при применении карбамазепина: с высокой степенью вероятности препарат аггравировал абсансы при идиопатических генерализованных эпилепсиях, но в то же время высокоэффективен при парциальных приступах в рамках фокальных эпилепсий [18].

Формирование фармакорезистентности, или феномена «ускользания из-под контроля». Формирование фармакорезистентного течения эпилепсии — один из наиболее отрицательных вариантов патоморфоза. На момент осмотра у 64 (91 %) пациентов общей группы наблюдалось резистентное течение эпилепсии, у 41 (64 %) из них отмечались тяжелые ВГСП. На дотерапевтическом этапе формированию фармакорезистентного течения эпилепсии способствуют дефект первичной диагностики, несвоевременное начало лечения, высокая частота и парциальный характер приступов в дебюте, провокация приступов, эпилептиформная активность на ЭЭГ, инициальное повреждение головного мозга в анамнезе, epileptogenic изменения на МРТ. Дефект первичной диагностики выявлен у 30 (43 %) пациентов общей группы. Высокая частота (1 раз в месяц и чаще) тяжелых приступов в дебюте заболевания отмечалась в 33 (47 %) случаях — у 15 (48 %) мужчин и 18 (46 %) женщин. Эпилептиформная активность при рутинном ЭЭГ-исследовании или длительном видео-ЭЭГ-мониторинге выявлена в 30 (43 %) случаях из общего числа

наблюдений. Эпилептогенные изменения при нейровизуализации были обнаружены в 22 (31 %) случаях — у 14 (45 %) мужчин и 8 (21 %) женщин.

С началом терапии дополнительными факторами, способствующими формированию резистентного течения эпилепсии, являются нерациональная стартовая и последующая терапия, некомплаентность, коморбидные когнитивные и психические нарушения. Своевременное установление контроля над приступами, которое во многом зависит от вышеперечисленных факторов, продиктовано необходимостью прервать развитие фармакорезистентности по одному из его основных механизмов — kindling, при котором под воздействием эпилептических приступов происходит морфологическая и функциональная перестройка ГАМКергических нейротрансмиссерных систем с формированием патологических систем с аберрантным функционированием — своего рода приобретенный epileptogenesis, индуцированный эпилептическими приступами [6, 21, 26]. Нарушение принципов рациональной фармакотерапии является одной из основных причин невозможности контроля над приступами или рецидива после установления ремиссии. Среди ошибок терапии, способствующих формированию резистентного течения эпилепсии, можно отметить применение АЭП в низких дозах, назначение лечения без учета формы эпилепсии и типа приступов, использование препаратов не «первой линии» в качестве стартовой терапии, нерациональная отмена АЭП или замена оригинальных препаратов на дженерики, нерациональные комбинации препаратов, назначение АЭП без учета возможных побочных эффектов и сопутствующей патологии, применение АЭП с потенциалом аггравации [4, 7, 17]. Нерациональная стартовая терапия выявлена в анамнезе у 31 (44 %) пациента общей группы, при этом назначение АЭП без учета формы эпилепсии и типа приступов отмечалось в 5 (16 %), длительное применение низких, неэффективных доз АЭП — в 20 (65 %), назначение АЭП не «первой линии» в качестве стартовой терапии — в 6 (19 %) случаях из 31.

Отдельно следует отметить роль дженериков АЭП в формировании фармакорезистентности в связи с их широким распространением. Замена оригинального препарата на дженерик связана с высоким риском срыва ремиссии или учащения и утяжеления имеющихся приступов, после чего не всегда удается повторно вернуть течение заболевания в стабильное русло. Чаще других отрицательный эффект такой коррекции в нашем исследовании наблюдался при замене на аналоги оригинальных препаратов топирамата, ламотриджина, вальпроевой кислоты, что согласуется с данными отечественной и зарубежной литературы [9, 16, 18, 24, 25]. Замена на дженерик в анамнезе производилась у 8 (11 %) пациентов общей группы: в 2 случаях это был топирамат, в 1 — ламотриджин,

в 5 случаях — вальпроевая кислота. Результатом коррекции стал срыв ремиссии в 1 (12,5 %) случае, учащение приступов — в 4 (50 %) и без изменений — в 3 (37,5 %) случаях из 8. Все 3 случая «мягкой» замены оригинального препарата на дженерик связаны с препаратами вальпроевой кислоты. В случае с топираматом и ламотриджином замена приводила к дестабилизации и учащению приступов. Основной причиной применения дженериковых аналогов является экономическая целесообразность, но, на наш взгляд, к этому вопросу нужно подходить более избирательно. Не во всех случаях экономия на препарате действительно снижает стоимость терапии, поскольку срыв ремиссии в конечном счете может привести к еще большим потерям для системы здравоохранения [15]. В некоторых случаях применение аналогов на старте терапии эффективнее, чем их применение в последующем в качестве замены оригинальному препарату, а в целом эффективность их в стартовой монотерапии сопоставима с оригиналом. По нашим наблюдениям, это можно сказать, к примеру, в отношении левитирацетама. Оригинальный топирамат, напротив, на данный момент предпочтителен для стартовой терапии, а его замена на дженерики нередко ведет к ухудшению течения эпилепсии [22, 23]. В связи с вышеизложенным мы предлагаем индивидуальный, а не шаблонный подход при замене оригинальных препаратов на дженерики.

Еще одним важным фактором успеха терапии и профилактики развития фармакорезистентности является комплаентность пациентов. Одной из основных причин некомплаентности, по нашим наблюдениям, является недостаточная осведомленность пациента о своем заболевании. В связи с этим пациенты иногда не признают эпилептическую природу своих переживаний (в чем им могут «потакать» нормальные результаты рутинной ЭЭГ), часто не имеют представления о правилах приема АЭП, не знают о факторах провокации приступов. Поэтому важный вклад в стабилизацию состояния пациента можно внести, повысив его грамотность в вопросах, касающихся эпилепсии. Некомплаентность может быть вызвана сопутствующими когнитивными нарушениями, когда пациент не в состоянии самостоятельно проследить за выполнением рекомендаций врача, или поведенческими факторами, обуславливающими беспечное отношение пациента к происходящему. Некомплаентность в общей группе, как было отмечено выше, выявлена в 33 (47 %) случаях. В группе пациентов с когнитивными нарушениями некомплаентность была отмечена у 20 (60 %) из 33 пациентов, а среди тех, у кого когнитивные нарушения не отмечались, некомплаентными были 13 (35 %) из 37 пациентов. У женщин некомплаентность часто

выявляется во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Это связано с опасениями нанести вред плоду, а после родов — с нежеланием принимать препараты в период грудного вскармливания ребенка. Не всегда опасения обосновательны, однако резкая отмена препаратов после установления беременности может привести к срыву ремиссии и формированию резистентного течения эпилепсии [2, 11]. Провокаторами приступов и причинами рецидива у женщин могут быть гормональные нарушения и изменение гормонального фона, обусловленное менструальным циклом. Нередко у женщин одновременно с дебютом менструального цикла возникает дебют эпилепсии, в других случаях приступы только со временем начинают отмечаться в период за 3 дня до и 4 дня после менструации. Это характерно для катамениальных форм эпилепсии. Возникновение устойчивой связи между приступами и менструальным циклом часто приводит к фармакорезистентному течению заболевания. В нашем исследовании данная взаимосвязь выявлена у 9 (23 %) из 39 женщин: в 1 случае она возникла после родов, при том что до родов приступы отмечались в любое время, в 5 случаях приступы дебютировали с установлением менструального цикла, в 3 случаях взаимосвязь сформировалась с течением времени, вероятно, как результат патоморфоза заболевания под воздействием гормональной перестройки организма. На момент осмотра во всех 9 случаях отмечается резистентное течение эпилепсии.

Выводы

Таким образом, тот или иной вариант патоморфоза эпилепсии является результатом комплексного влияния факторов среды, при этом процесс может быть положительно или отрицательно направленным. Наиболее весомым внешним фактором является антиэпилептическая фармакотерапия, которая наряду с другими факторами требует дальнейшего изучения. Повысить качество терапии и тем самым направить вектор патоморфоза в благоприятное русло можно с помощью повышения информированности пациента о причинах, методах диагностики и рациональной терапии эпилепсии. Часто недостаточная информированность способствует некомплаентности пациентов, что может привести к формированию фармакорезистентного течения заболевания и сопутствующим когнитивным и психическим нарушениям. Повышению комплаентности способствуют регулярное посещение врача, удобная схема приема АЭП, ведение дневника приступов, в том числе с помощью современных приложений в смартфонах, позволяющих в полной мере сохранять и передавать полученные данные специалисту.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. М.: Бином, 2014. 280 с. [Brown T., Holmes G. Epilepsy. Clinical guideline. Moscow: Binom, 2014. 280 p. (In Russ.)].
2. Дмитренко Д.В., Шнайдер Н.А., Говорина Ю.Б., Муравьева А.В. Социальная адаптация и качество жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2015;7(3):15–20. [Dmitrienko D.V., Shnaider N.A., Govorina Yu.B., Muravyova A.V. Social adaptation and quality of life of reproductive-age women with epilepsy. Nevrologiya, neuropsychiatry, Psychosomatics 2015;7(3):15–20. (In Russ.)].
3. Дубенко А.Е., Васильева О.О., Коваленко Д.П. Варианты трансформации эпилептических приступов. Украинский вестник психоневрологии 2011;4(69):17–21. [Dubenko A.E., Vasilyeva O.O., Kovalenko D.P. Variants of epileptic seizures transformation. Ukrainisky vestnik psikhonevrologii = Ukrainian Bulletin of Psychoneurology 2011;4(69):17–21. (In Russ.)].
4. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей. М.: МИА, 2010. 405 с. [Zenkov L.R. Clinical electroencephalography (with elements of epileptology): a guideline for physicians. Moscow: MIA, 2010. 405 p. (In Russ.)].
5. Калинин В.А. Моделирование патогенеза эпилепсии в различных возрастных группах по результатам зрительных вызванных потенциалов головного мозга на обращенный шахматный паттерн / Проблемы техники и технологий телекоммуникаций. Материалы XIV Международной научно-технической конференции. Самара, 2013. С. 562–565. [Kalinin V.A. Modeling epilepsy pathogenesis in various age groups according to visual evoked potentials in the brain in response to a reversed chess pattern / Problems of technics and telecommunication technology. Proceedings of the 14th International Scientific Technical Conference. Samara, 2013. Pp. 562–565. (In Russ.)].
6. Калинин В.А., Повереннова И.Е., Якунина А.В. Эволюция механизмов эпилептогенеза в возрастном аспекте. Актуальные вопросы эпилептологии в неврологической и психиатрической практике. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Казань, 2014. С. 76–79. [Kalinin V.A., Poverennova I.E., Yakunina A.V. The evolution of mechanisms underlying epileptogenesis in terms of age. Actual problems of epileptology in neurological and psychiatric practice. Proceedings of the Russian Scientific Conference. Kazan, 2014. Pp. 76–79. (In Russ.)].
7. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men: a guideline for physicians. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
8. Котов А.С. Комплаентность у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(11):46–8. [Kotov A.S. Compliance in patients with epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(11):46–8. (In Russ.)].
9. Котов А.С. Противозепилептические препараты и аггравация приступов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(11):32–6. [Kotov A.S. Antiepileptic drugs and aggravation of seizures. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(11):32–6. (In Russ.)].
10. Котов А.С. Тревога у страдающих эпилепсией пациентов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(4-2):41–4. [Kotov A.S. Anxiety in patients with epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(4-2):41–4. (In Russ.)].
11. Котов А.С. Эпилепсия у женщин репродуктивного возраста. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2010;4(3):10–3. [Kotov A.S. Epilepsy in women of reproductive age. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2010;4(3):10–3. (In Russ.)].
12. Котов А.С., Рудакова И.Г., Котов С.В. Нетерминальная ремиссия у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;108(11):16–20. [Kotov A.S., Rudakova I.G., Kotov S.V. Non-terminal remission in epileptic patients. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2008;108(11):16–20. (In Russ.)].
13. Котов А.С., Рудакова И.Г., Морозова О.С. Факторы, снижающие общую оценку связанного со здоровьем качества жизни у больных эпилепсией. Неврологический журнал 2011;16(1):10–4. [Kotov A.S., Rudakova I.G., Morozova O.S. Factors decreasing health-related quality of life in patients with epilepsy. Nevrologicheskij zhurnal = Neurological Journal 2011;16(1):10–4. (In Russ.)].
14. Марьенко Л.Б. Терапевтический патоморфоз эпилепсии в свете результатов лечения препаратами разных поколений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(4):18–22. [Maryenko L.B. Therapeutic pathomorphosis of epilepsy: the results of treatment with antiepileptic drugs of different generations. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(4):18–22. (In Russ.)].
15. Повереннова И.Е., Якунина А.В., Калинин В.А. и др. Фармакоэкономические аспекты противозепилептического лечения. Актуальные вопросы неврологии. Междисциплинарные взаимоотношения. Материалы научно-практической конференции. Тольятти, 2007. С. 154–158. [Poverennova I.E., Yakunina A.V., Kalinin V.A. et al. Pharmacoeconomic aspects of antiepileptic treatment. Actual problems of neurology. Interdisciplinary relationships. Proceedings of the Scientific Conference. Tolyatti, 2007. Pp. 154–158. (In Russ.)].
16. Проваторова М.А. Парадоксальные эффекты антиэпилептических препаратов при лечении различных форм эпилепсии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Provatorova M.A. Paradoxical effects of antiepileptic drugs in the treatment of various forms of epilepsy. Synopsis of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. (In Russ.)].
17. Рудакова И.Г. Рациональный подход к комбинированной терапии фокальной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;6(4):62–6. [Rudakova I.G. A rational approach to the combination therapy of focal epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;6(4):62–6. (In Russ.)].
18. Рудакова И.Г. Современная стратегия и тактика лечения эпилепсии у взрослых: учебное пособие. М.: Медицина, 2013. [Rudakova I.G. Modern treatment strategy for epilepsy in adults: a tutorial. Moscow: Meditsina, 2013. (In Russ.)].
19. Рудакова И.Г. Стартовая терапия эпилепсии у взрослых. Стратегия и тактика. РМЖ 2014;22(16):1147–50. [Rudakova I.G. Starting therapy of epilepsy in adults. Strategy and tactics. RMJ = Russian Medical Journal 2014;22(16):1147–50. (In Russ.)].

20. Рудакова И.Г., Белова Ю.А. Новые возможности монотерапии симптоматической и криптогенной парциальной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(5-1):115–9. [Rudakova I.G., Belova Yu.A. New opportunities of monotherapy in patients with symptomatic and cryptogenic partial epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(5-1):115–9. (In Russ.)].
21. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению. Вестник эпилептологии 2013;(1):3–7. [Rudakova I.G., Belova Yu.A., Kotov A.S. Drug-resistant epilepsy is treatable. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2013;(1):3–7. (In Russ.)].
22. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(3):38–43. [Rudakova I.G., Kotov A.S., Belova Yu.A. Topiramate as an example of generics usage in the treatment of epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;111(3):38–43. (In Russ.)].
23. Рудакова И.Г., Котов А.С., Котов С.В. и др. Леветирацетам (Кеппра) в лечении различных эпилептических синдромов у взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009;109(10):25–9. [Rudakova I.G., Kotov A.S., Kotov S.V. et al. Levetiracetam (Keppra) in the treatment of different epileptic syndromes in adults. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2009;109(10):25–9. (In Russ.)].
24. Bertrand D., Biton B., Licher T. et al. Functional studies of sodium channels: from target to compound identification. Curr Protoc Pharmacol 2016;75:9.21.1–9.21.35. DOI: 10.1002/cpph.14.
25. Brodie M.J. Pharmacological treatment of drug-resistant epilepsy in adults: a practical guide. Curr Neurol Neurosci Rep 2016;16(9):82. DOI: 10.1007/s11910-016-0678-x.
26. Medel-Matus J.S., Reynolds A., Shin D. et al. Regulation of kindling epileptogenesis by hippocampal Toll-like receptors 2. Epilepsia 2017;58(8):e122–6. DOI: 10.1111/epi.13826.
27. Moshé S.L., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: new advances. Lancet 2015;385(9971):884–98. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6.
28. Peters C.H., Ruben P.C. Introduction to sodium channels. Handb Exp Pharmacol 2014; 221:1–6. DOI: 10.1007/978-3-642-41588-3_1.
29. Petty S.J., Milligan C.J., Todaro M. et al. The antiepileptic medications carbamazepine and phenytoin inhibit native sodium currents in murine osteoblasts. Epilepsia 2016;57(9):1398–405. DOI: 10.1111/epi.13474.
30. Sillanpää M., Schmidt D., Saarinen M.M., Shinnar S. Remission in epilepsy: how long is enough? Epilepsia 2017;58(5):901–6. DOI: 10.1111/epi.13732.
31. Strozzi I., Nolan S.J., Sperling M.R. et al. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. Cochrane Database Syst Rev 2015;(2):CD001902.
32. Tassinari C.A., Dravet C., Roger J. et al. Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox–Gastaut syndrome. Epilepsia 1972;13:421–35.

Сравнительный анализ результатов терапии синдрома Веста тетракозактидом и другими антиэпилептическими препаратами

М.Е. Фарносова^{1, 2}, Р.Г. Гамирова¹⁻⁴

¹Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; Россия, 420000 Казань, ул. Кремлевская, 18;

²ГАОУЗ «Детская городская больница № 8» г. Казани, Россия, 420061 Казань, ул. Бари Галеева, 11;

³Кафедра детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштары, 11;

⁴Научно-исследовательская лаборатория «Клиническая лингвистика» Казанского федерального университета; Россия, 420000 Казань, ул. Кремлевская, 18

Контакты: Римма Габдулбаровна Гамирова r-gamirov@mail.ru

Цель исследования — ретроспективная оценка краткосрочных и долгосрочных результатов комбинированной терапии синдрома Веста с включением тетракозактида в сравнении с другими антиэпилептическими препаратами (АЭП).

Материалы и методы. В исследование включены 150 детей с подтвержденным диагнозом «синдром Веста», получавших лечение в Детской городской больнице № 8 г. Казани в 2000–2015 гг. Возраст детей на момент анализа составил от 4 до 14,5 года. Показатели отношения рисков (ОР), их доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы RevMan 5.0 (<http://community.cochrane.org>). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Включенные в исследование дети с синдромом Веста разделены на 2 группы: 1-я группа — 90 пациентов, получавших в качестве терапии тетракозактид в сочетании с АЭП, 2-я группа — 60 пациентов, получавших любые варианты АЭП, исключая тетракозактид. Дети в обеих группах были сравнимы по возрасту, полу, неврологическому статусу, тяжести заболевания. Через 2 нед от начала лечения число пациентов с полным контролем приступов было достоверно большим в 1-й группе (с применением тетракозактида): 68 из 90 (76 %) пациентов в 1-й группе, 1 из 60 (2 %) пациентов — во 2-й группе, ОР 45,33; 95 % ДИ 6,47–317,71, $p = 0,0001$. Через 2 мес и 6 мес анализ показал аналогичную ситуацию: 69 из 90 (77 %) пациентов — в 1-й группе, 13 из 60 (22 %) пациентов — во 2-й группе, ОР 3,54; 95 % ДИ 2,16–5,80, $p < 0,00001$; 69 из 90 (77 %) пациентов — в 1-й группе, 36 из 60 (60 %) пациентов — в группе II, ОР 1,28; 95 % ДИ 1,01–1,62, $p = 0,04$ соответственно. Долгосрочные результаты лечения (благоприятный исход — полная клиническая ремиссия, длившаяся 3 года и более) не имели достоверного различия в обеих группах: 59 из 90 (66 %) пациентов в 1-й группе и 37 из 60 (62 %) пациентов во 2-й группе. Для долгосрочных исходов ОР 1,12; 95 % ДИ 0,88–1,42, $p = 0,37$.

Выводы. Эффективность тетракозактида (благоприятный исход — полное отсутствие приступов) при краткосрочном наблюдении (не менее 6 мес) достоверно выше, чем при лечении другими АЭП, при отсутствии различия в безопасности. Долгосрочные результаты лечения синдрома Веста (при наблюдении в течение 3 лет и более) у детей, получавших тетракозактид, и детей, получавших другие АЭП, сопоставимы.

Ключевые слова: синдром Веста, тетракозактид, антиэпилептические препараты

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-44-50

COMPARATIVE ANALYSIS OF THERAPY OUTCOMES IN PATIENTS WITH WEST SYNDROME RECEIVING TETRACOSACTIDE AND OTHER ANTIEPILEPTIC DRUGS

M.E. Farnosova^{1, 2}, R.G. Gamirova¹⁻⁴

¹Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420000, Russia;

²Children's City Hospital No. 8; 11 Bari Galeeva St., Kazan 420061, Russia;

³Department of Pediatric Neurology, Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia;

⁴Research Laboratory «Clinical Linguistics», Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan 420000, Russia

Objective: a retrospective assessment of short-term and long-term results of combined therapy with the inclusion of tetracosactide in comparison with other antiepileptic drugs (AED) in West syndrome.

Materials and methods. The research covered 150 children with confirmed West syndrome treated at Pediatric Clinical Hospital No. 8 (Kazan, Russia) in 2000–2015. The age of children at the time of research was 4.0–14.5 years. The risk ratio (RR) and their confidence intervals (CIs) were calculated using RevMan 5.0 Software (<http://community.cochrane.org>). Differences for $p < 0.05$ were considered valid.

Results and discussion. The children with West syndrome were divided into 2 groups: 1st group included 90 children who received tetracosactide in combination with other AED, 2nd group included 60 children who received any variants of AED excluding tetracosactide. Children

in both groups were comparable in age, sex, neurological status and severity of their disease. After 2 weeks from the start of treatment, there were more patients with complete control of seizures in 1st group (who used tetracosactide) than in 2nd group (without tetracosactide): 68 of 90 (76 %) patients in 1st group, 1 of 60 (2 %) patients – in 2nd group, RR 45.33, 95 % CI 6.47–317.71, $p = 0.0001$. After 2 months and 6 months the results were the following: 69 of 90 (77 %) patients in 1st group, 13 of 60 (22 %) patients in 2nd group, RR 3.54, 95 % CI 2.16–5.80, $p < 0.00001$; 69 of 90 (77 %) patients in 1st group, 36 of 60 (60 %) patients in 2nd group; RR 1.28, 95 % CI 1.01–1.62, $p = 0.04$ respectively. Long-term results of treatment (favorable outcome – complete clinical remission during 3 years or more) did not differ significantly in both groups: 59 of 90 (66 %) patients in 1st group and 37 of 60 (61,6 %) patients in 2nd group. For long-term outcomes RR 1.12, 95 % CI 0.88–1.42, $p = 0.37$.

Conclusions. The effectiveness of tetracosactide (favorable outcome – complete absence of seizures) with short-term observation (not less than 6 months) is higher in comparison with other AED in the absence of difference in safety. The long-term results of West syndrome treatment (with observation for 3 years or more) in children who received tetracosactide and in children who received other AED are comparable.

Key words: West syndrome, tetracosactide, antiepileptic drugs

Введение

В августе 2015 г. Международная противосудорожная лига констатировала отсутствие в настоящее время основанных на доказательной медицине рекомендаций по назначению антиэpileптических препаратов (АЭП) детям первых 3 лет жизни, страдающим эpileпсией. При этом заболеваемость эpileпсией в раннем детском возрасте выше, чем в остальных возрастных группах. Наиболее часто встречающиеся типы приступов у детей первых 3 лет жизни – эpileптические спазмы и фебрильные приступы [22]. До сих пор неясно, какой именно АЭП предпочтительнее для стартового лечения инфантильных спазмов. Несмотря на внушительное количество публикаций по лечению инфантильных спазмов, существует недостаток качественных рандомизированных контролируемых испытаний, проведенных на высоком методологическом уровне. Но даже качественно проведенные исследования включают очень небольшое число пациентов, имеют большую вариабельность в режимах дозирования одних и тех же препаратов, подходах к оценке эффективности лечения. Авторы Кокрейновского обзора, обновленного в 2013 г., посвященного лечению инфантильных спазмов, заключили, что значительная часть имеющихся исследований по терапии инфантильных спазмов была слабой в методологическом плане и имела высокий риск смешения результатов [5].

Терапия адренокортикотропным гормоном (АКТГ) с 1958 г. считалась предпочтительным методом лечения синдрома Веста – тяжелой эpileптической энцефалопатии детского возраста, при которой облитатным типом приступов являются инфантильные спазмы [17]. В то же время исследователи отмечают наличие серьезных побочных реакций (ПР) при лечении АКТГ [3, 8, 15, 16, 24].

Появление в последние десятилетия целого ряда новых АЭП позволило использовать их в клинической практике для лечения синдрома Веста. Предварительные положительные результаты применения в моно- или политерапии синдрома Веста ламотриджина, фелбамата, леветирацетама, зонисамида и топирамата

озвучивались в нерандомизированных исследованиях, проводимых преимущественно с участием производителей данных АЭП [4, 7, 10, 18, 23]. Однако первые «радужные» сообщения о высокой эффективности этих препаратов не всегда подтверждались последующими исследованиями либо изначально эти сообщения об эффективности имели противоречивый характер. Например, при применении топирамата В. Peltzer и соавт. не обнаружили различий по эффективности монотерапии АКТГ и топираматом при вновь диагностированных симптоматических формах синдрома Веста [12]. Но в более поздних публикациях А. Weber и соавт. сообщают о низкой эффективности монотерапии топираматом по сравнению с АКТГ [19].

С 2009 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов одобрило вигабатрин в качестве препарата для лечения инфантильных спазмов в США, и в мировой литературе появилось немало проспективных исследований, сравнивающих вигабатрин с плацебо или другими методами лечения [1, 2]. Эти исследования продемонстрировали, что вигабатрин эффективен в лечении инфантильных спазмов в большинстве случаев независимо от их этиологии, но все же наибольшую эффективность данный препарат продемонстрировал у пациентов с туберозным склерозом. Вигабатрин, как правило, хорошо переносился, однако его использование было связано с нарушением периферического зрения у части пациентов [21]. По данным американских исследователей, у детей с туберозным склерозом вигабатрин следует рассматривать в качестве препарата начальной терапии инфантильных спазмов [11]. Вигабатрин является неплохой альтернативой для пациентов с недостаточным ответом на АКТГ, а также при наличии противопоказаний или непереносимости АКТГ [20].

С момента первого описания инфантильных спазмов в литературе был изложен опыт применения по меньшей мере 30 препаратов для лечения этого типа приступов, но оптимальное лечение остается проблематичным из-за большой вариабельности терапии, неопределенных режимов дозирования, ПР,

неполного терапевтического ответа и, как следствие, плохого долгосрочного прогноза в отношении психомоторного развития и появления в дальнейшем других типов приступов [5].

Синдром Веста, особенно его симптоматический вариант, является результатом полиэтиологического поражения головного мозга разной степени тяжести, произошедшего на ранних стадиях развития ребенка. Одной из основных задач терапии этой злокачественной эпилептической энцефалопатии раннего возраста является как можно более раннее и полное купирование приступов, так как именно наличие приступов и гипсаритмии катастрофически влияет на развитие когнитивных и моторных функций [6]. Поэтому эффективным лечением при синдроме Веста рекомендовано считать такую терапию, которая обеспечивает полный и максимально быстрый контроль инфантильных спазмов [9]. В настоящее время существует большое число АЭП, различных схем комбинированной терапии, рекомендуемых для лечения синдрома Веста, но, к сожалению, ни один из существующих АЭП не обеспечивает в 100 % случаев наступление быстрой и длительной клинической ремиссии. Кроме того, многие АЭП только уменьшают количество приступов, не обеспечивая их полное подавление [13]. Несмотря на использование разных методов лечения синдрома Веста, выбор оптимальной тактики лечения остается в лучшем случае неопределенным. Эффективность препаратов, используемых в лечении инфантильных спазмов, трудно оценить также из-за короткого периода наблюдений за пациентами и отсутствия информации о долгосрочных результатах терапии [5]. Таким образом, сравнительный анализ исходов лечения синдрома Веста остается актуальной проблемой на сегодняшний день.

Целью исследования явилась сравнительная ретроспективная оценка краткосрочных и долгосрочных исходов комбинированной терапии синдрома Веста с применением тетракозактида в сравнении с другими АЭП.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ фармакотерапии 150 детей, получавших стационарное лечение по поводу синдрома Веста в отделении для детей грудного и раннего возраста с поражением центральной нервной системы и нарушением психики Детской городской больницы (ДГБ) № 8 г. Казани в период 2000–2015 гг. Критериями включения пациентов в исследование были установленный диагноз «синдром Веста» и терапия АЭП (моно- или политерапия). На этапе амбулаторного исследования, проведенного на базе кабинета диагностики и лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний при ДГБ № 8 г. Казани, дополнена информация по анамнезу детей,

которым диагноз «синдром Веста» впервые был выставлен в условиях стационара. Длительность наблюдения за детьми с синдромом Веста составила не менее 3,5 года. Средний возраст детей на момент проведения анализа составлял 6 лет (от 4 лет до 14 лет 5 мес). Дебют заболевания у 60 детей приходился на возраст до 6 мес жизни, у 82 детей — до 1 года, у 8 детей — после 1-го года жизни.

При проведении анализа применяли фармакоэпидемиологические, аналитические и статистические методы. Обработку результатов проводили с использованием пакета программ статистического модуля программы Excel пакета MS Office 2017 (Microsoft, США). Показатели отношения рисков (ОР) и их доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы RevMan 5.0, которую применяют при создании систематических обзоров авторы Кокрейновского сотрудничества (<http://community.cochrane.org>). Благоприятным исходом лечения считали клиническую ремиссию — полное отсутствие приступов. При статистической обработке результатов достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 141 из 150 (94 %) включенных в исследование пациентов был диагностирован симптоматический вариант синдрома Веста, у 9 из 150 (6 %) — криптогенный вариант синдрома Веста. При распределении пациентов по полу было отмечено некоторое преобладание пациентов мужского пола: 93 (62 %) против 57 (38 %) пациентов женского пола (табл. 1).

С учетом поставленной цели мы разделили всех пациентов с синдромом Веста на 2 группы. В 1-ю группу (исследования) включили 90 детей с синдромом Веста (60 % от общего числа пациентов), получавших тетракозактид (синтетический аналог АКТГ, международное непатентованное название — синактен-депо) для купирования инфантильных спазмов в сочетании с другими АЭП. Тетракозактид вводили внутримышечно в дозах согласно схеме, рекомендованной в инструкции к препарату (https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1193.htm), курс инъекций проводился у пациентов либо одновременно с началом терапии АЭП (например, препаратами вальпроевой кислоты), либо после неэффективного использования различных АЭП. В этом случае терапия препаратами вальпроевой кислоты или другими АЭП оставалась в качестве поддерживающей. Во 2-ю группу (сравнения) включили 60 детей с синдромом Веста (40 % от общего числа пациентов), принимавших для купирования инфантильных спазмов АЭП в виде моно- или политерапии, кроме тетракозактида (синактена-депо). Варианты моно- и политерапии, использовавшиеся при лечении синдрома Веста у пациентов в группах, представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 1. Характеристики детей, включенных в исследование, n (%)

Table 1. Characteristics of children included in the study, n (%)

Параметр Parameter		1-я группа (тетракозактид + АЭП) (n = 90) 1 st group (tetracosactide + AED) (n = 90)	2-я группа (АЭП) (n = 60) 2 nd group (AED) (n = 60)
Пол Gender	муж male	52 (58)	41 (68)
	жен female	38 (42)	19 (32)
Возраст Age	от 4 лет до 6 лет 11 мес between 4 years and 6 years 11 months	59 (66)	43 (72)
	7 лет и старше 7 years and older	31 (34)	17 (28)

Примечание. АЭП — антиэпилептические препараты.

Note. AED — antiepileptic drugs.

Таблица 2. Варианты терапии в 1-й группе (исследования) (n = 90)

Table 2. Treatment schemes used in 1st group (cases) (n = 90)

Вариант терапии Treatment scheme	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Вальпроевая кислота + тетракозактид Valproic acid + tetracosactide	76 (84)
Вальпроевая кислота + топирамат + тетракозактид Valproic acid + topiramate + tetracosactide	7 (8)
Вальпроевая кислота + карбамазепин + тетракозактид Valproic acid + carbamazepine + tetracosactide	3 (3)
Вальпроевая кислота + леветирацетам + тетракозактид Valproic acid + levetiracetam + tetracosactide	1 (1)
Вальпроевая кислота + леветирацетам + топирамат + тетракозактид Valproic acid + levetiracetam + topiramate + tetracosactide	1 (1)
Вальпроевая кислота + этосуксимид + тетракозактид Valproic acid + ethosuximide + tetracosactide	1 (1)
Вальпроевая кислота + карбамазепин + леветирацетам + вигабатрин + тетракозактид Valproic acid + carbamazepine + levetiracetam + vigabatrin + tetracosactide	1 (1)

Все пациенты в обеих группах были сравнимы по возрасту, полу, неврологическому статусу, сроку гестации при рождении и тяжести заболевания.

Сравнительный анализ сроков наступления ремиссии от начала лечения в исследуемых группах показал, что значительно быстрее полной ремиссии удавалось достичь при введении в схему лечения пациентов с синдромом Веста тетракозактида. Уже через 2 нед от начала лечения тетракозактидом у 68 пациентов (76 % от общего числа пациентов) приступы были

купированы. Во 2-й группе (без применения тетракозактида) благоприятный исход наступил лишь у 1 пациента (4 % от общего числа пациентов). При сравнении показателей ОР эффективность тетракозактида через 2 нед от начала лечения в 1-й группе (с применением тетракозактида) была достоверно выше, чем во 2-й группе (без применения тетракозактида): ОР 45,33; 95 % ДИ 6,47–317,71; $p = 0,0001$ (см. рисунок).

В дальнейшем ответ на терапию (через 2 мес от начала лечения) был также лучше у детей, получавших

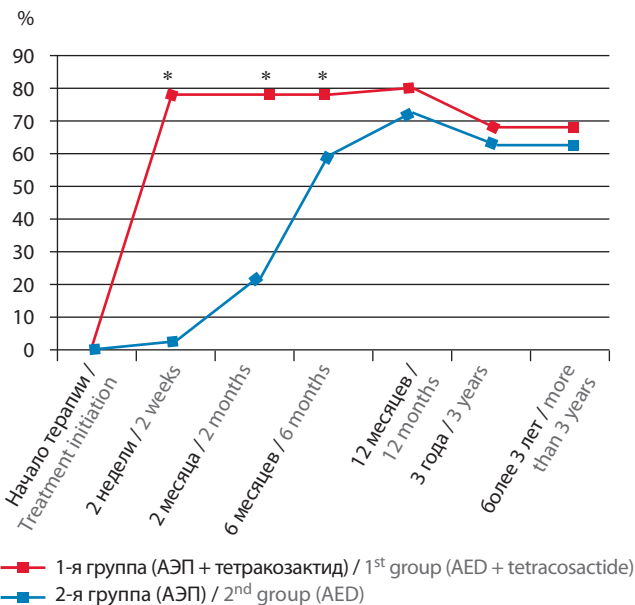
Таблица 3. Варианты терапии во 2-й группе (сравнения) (n = 60)

Table 3. Treatment schemes used in 2nd group (controls) (n = 60)

Вариант терапии Treatment scheme	Число пациен- тов, n (%) Number of patients, n (%)
Вальпроевая кислота Valproic acid	24 (40)
Топирамат Topiramate	1 (2)
Вальпроевая кислота + сукцинамид Valproic acid + succinamide	2 (3)
Вальпроевая кислота + карбамазепин Valproic acid + carbamazepine	1 (2)
Вальпроевая кислота + топирамат Valproic acid + topiramate	9 (15)
Вальпроевая кислота + бензодиазепин Valproic acid + benzodiazepine	2 (3)
Вальпроевая кислота + леветирацетам Valproic acid + levetiracetam	2 (3)
Вальпроевая кислота + барбитураты Valproic acid + barbiturates	3 (5)
Вальпроевая кислота + 2 и более антиэпилептических препаратов Valproic acid + 2 or more antiepileptic drugs	16 (27)

тетракозактид: 69 из 90 (77 %) пациентов достигли клинической ремиссии (полное отсутствие эпилептических приступов) в 1-й группе и только 13 из 60 (22 %) пациентов имели благоприятный исход (отсутствие эпилептических приступов) во 2-й группе, ОР 3,54; 95 % ДИ 2,16–5,80, $p < 0,00001$. Аналогичным образом мы рассчитали показатели ОР (число пациентов, находящихся в полной ремиссии) через 6 мес: 69 из 90 (77 %) пациентов в 1-й группе, 36 из 60 (60 %) пациентов во 2-й группе, ОР 1,28; 95 % ДИ 1,01–1,62; $p = 0,04$ (см. рисунок).

У детей с синдромом Веста во 2-й группе, где гормональная терапия не использовалась, время достижения ремиссии было более неопределенным, и число пациентов, находящихся в ремиссии, достигло такого же уровня, как и в 1-й группе, только через год от начала лечения: 71 из 90 (79 %) пациентов в 1-й группе и 43 из 60 (72 %) пациентов во 2-й группе, ОР 1,10; 95 % ДИ 0,91–1,33; $p = 0,33$. При анализе долгосрочных исходов (благоприятный исход – полная клиническая ремиссия через 3 года) число пациентов без приступов также статистически не различалось в обеих группах: 62 из 90 (69 %) пациентов в 1-й группе и 37 из 60 (62 %) пациентов во 2-й группе, ОР 1,12; 95 % ДИ 0,88–1,42; $p = 0,75$ (см. рисунок).



Сравнение эффективности терапии синдрома Веста в 1-й и 2-й группах, $p < 0,05$ в сравнении со 2-й группой (без тетракозактида). АЭП – антиэпилептические препараты
Comparison of the efficacy of West syndrome therapy in 1st and 2nd groups, $p < 0,05$ compared to 2nd group (without tetracosactide). AED – antiepileptic drugs

Анализ нежелательных ПР при лечении АЭП в обеих группах показал следующее: в 1-й группе у 26 из 90 (29 %) пациентов были зарегистрированы различные ПР в период введения в схему лечения тетракозактида. Наиболее частыми жалобами были выраженное беспокойство, плач (у 19 из 90 (21 %) пациентов), у 6 из 90 (7 %) пациентов развился синдром Кушинга, у 5 из 90 (6 %) пациентов отмечались вялость, сонливость. Особое беспокойство вызвал 1 пациент (1 из 90 (1 %)), у которого в период лечения тетракозактидом манифестировал менингоэнцефалит. Однако в анамнезе мы не наблюдали у него каких-либо остаточных явлений. Во 2-й группе ПР зарегистрированы у 11 из 60 (18 %) пациентов. Спектр ПР при лечении различными АЭП, зарегистрированных во 2-й группе, представлен в табл. 4. Мы рассчитали ОР в 1-й группе (с применением тетракозактида) и 2-й группе (без применения тетракозактида), где в качестве показателя неблагоприятного исхода использовали число пациентов, у которых зарегистрированы ПР. Показатель ОР 1,58; 95 % ДИ 0,84–1,58; $p = 0,15$ свидетельствует о том, что достоверное различие между этими группами в отношении безопасности АЭП отсутствует.

В литературе упоминаются выраженные ПР, наблюдаемые при лечении АКГТ, такие как фульминантное течение инфекционных заболеваний, иммуносупрессия, артериальная гипертензия [14]. Однако в нашей группе пациентов подобные тяжелые реакции при введении в схему лечения тетракозактида не наблюдались. Объяснить это, вероятнее всего, можно тем, что для лечения использовались минимальные

Таблица 4. Нежелательные побочные реакции при лечении различными антиэпилептическими препаратами во 2-й группе (сравнения)
Table 4. Adverse drug reactions to antiepileptic drugs in patients from 2nd group (controls)

Препарат Drug	Нежелательные побочные реакции Adverse drug reactions	Число пациентов, имевших побочные реакции/число пациентов, принимавших данный препарат (%) Number of patients who developed adverse drug reactions/ number of patients received the drug (%)
Вальпроевая кислота Valproic acid	Боли в животе, тошнота, рвота, сонливость, аллергические реакции Abdominal pain, nausea, vomiting, drowsiness, allergic reactions	10/59 (17)
Левитирацетам Levetiracetam	Выраженное беспокойство, плач Pronounced anxiety, crying	2/3 (33)
Топирамат Topiramate	Отказ от еды, снижение веса, заторможенность, сонливость, выраженное беспокойство, нарушение сна, слюнотечение Food refusal, weight loss, lethargy, drowsiness, pronounced anxiety, sleep disorders, drooling	6/11 (55)
Клоназепам Clonazepam	Вялость, сонливость, повышенное слюнотечение Lethargy, drowsiness, excessive drooling	4/5 (80)
Карбамазепин Carbamazepine	Аллергическая реакция, сонливость, рвота, дыхательные нарушения, нарушения сна, повышенная возбудимость Allergic reaction, drowsiness, vomiting, respiratory disorders, sleep disorders, hyper excitability	5/8 (63)

дозы тетракозактида, рекомендованные в инструкции к препарату.

Несмотря на то что отдаленные результаты терапии детей с синдромом Веста с включением в схему терапии тетракозактида не отличаются от результатов лечения АЭП без применения тетракозактида, быстрое (уже в течение 2 нед от начала лечения) купирование приступов и их полное отсутствие в течение года от начала лечения у большинства пациентов при лечении тетракозактидом имеют огромное значение для психомоторного развития пациентов.

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют определить тактику ведения больных с синдромом Веста. Принципиальными свойствами лекарственного средства, которые определяют долгосрочный прогноз развития когнитивных и моторных функций у детей с синдромом Веста, являются быстрый и полный контроль приступов и купирование гипсаритмии на электроэнцефалограмме, что и обеспечивает введение АКТГ в схему лечения этих пациен-

тов [11]. Купирование инфантильных спазмов практически сразу после введения тетракозактида в схему лечения обеспечивает возможность ранней реабилитации детей, уменьшает степень выраженности когнитивных и двигательных расстройств, снижает необходимость применения АЭП в политерапии и, как следствие, уменьшает риск возникновения многих нежелательных ПР.

Выводы

Таким образом, сравнительный анализ эффективности лечения синдрома Веста в исследуемых группах (1-я группа с применением тетракозактида и 2-я группа без применения тетракозактида) показал:

1) эффективность тетракозактида (благоприятный исход — полное отсутствие приступов) при краткосрочном наблюдении (не менее 6 мес) выше, чем при лечении другими АЭП, при отсутствии различия в безопасности;

2) при долгосрочном наблюдении (3 года и более) эффективность тетракозактида сравнима с другими АЭП.

Авторы выражают особую благодарность главному врачу ГАУЗ ДГБ № 8 г. Казани Ф.М. Зайковой за оказанную помощь при проведении данного исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Appleton R.E., Peters A.C., Mumford J.P. et al. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999;40(11):1627–33. PMID: 10565592.
2. Askalan R., Mackay M., Brian J. Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms. *J Child Neurol* 2003;18(3):165–70. DOI: 10.1177/08830738030180030801. PMID: 12731640.
3. Bobele G.B., Ward K.E., Bodensteiner J.B. Hypertrophic cardiomyopathy during corticotropin therapy for infantile spasm. A clinical and echocardiographic study. *Am J Dis Child* 1993;147(2):223–5. DOI: 10.1001/archpedi.1993.021602601133037. PMID: 8381257.
4. Cilio M.R., Kartashov A.I., Vigeveno F. The long-term use of felbamate in children with severe refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2001;47:1–7. DOI: 10.1016/S0920-1211(01)00290-X. PMID: 11673015.
5. Hancock E.C., Osborne J.P., Edwards S.W. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5(6):CD001770. DOI: 1002/14651858.CD001770.pub3. PMID: 23740534.
6. Hrachovy R.A., Frost J.D. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):408–25. PMID: 14734931.
7. Lawlor K.M., Devlin A.M. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2005;9:e19–22. DOI: 10.1016/j.ejpn.2004.11.001. PMID: 15701562.
8. Lombroso C.T. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135–58. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1983.tb04874.x. PMID: 6299719.
9. Mackay M.T., Weiss S.K., Adams-Webber T. et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004;62(10):1668–81. PMID: 15159460.
10. Mikati M.A., Fayad M., Koleilat M. et al. Efficacy, tolerability, and kinetics of lamotrigine in infants. *J Pediatr* 2002;141:31–5. DOI: 10.1067/mpd.2002.125256. PMID: 12091848.
11. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010;51(10):2175–89. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x. PMID: 20608959.
12. Peltzer B., Alonso W.D., Porter B.E. Topiramate and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) as initial treatment for infantile spasms. *J Child Neurol* 2009;24(4):400–5. DOI: 10.1177/0883073808324538. PMID: 19225138.
13. Rajaraman R.R., Lay J., Alayari A. et al. Prevention of infantile spasms relapse: Zonisamide and topiramate provide no benefit. *Epilepsia* 2016;57(8):1280–7. DOI: 10.1111/epi.13442. PMID: 27312124.
14. Riikonen R. Recent Advances in the Pharmacotherapy of Infantile Spasms. *CNS Drugs* 2014;28:279–90. DOI: 10.1007/s40263-014-0139-5. PMID: 24504827.
15. Riikonen R., Simell O., Jaaskelainen J. et al. Disturbed calcium and phosphate homeostasis during treatment with ACTH of infantile spasms. *Arch Dis Child* 1986;61:671–6. DOI: 10.1136/adc.61.7.671. PMID: 3017235.
16. Shamir R., Garty B.Z. Pneumocystis carinii pneumonia associated with adrenocorticotrophic hormone treatment for infantile spasms. *Eur J Pediatr* 1992;151(11):867. DOI: 10.1007/BF01957945. PMID: 1468469.
17. Sorel L., Dusaucy-Bayloye H. A propos de 21 cas d'hypsarrhythmie de Gibbs. Son Traitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1958;58(2):130–41. PMID: 13532578.
18. Veggianti P., Cieuta C., Rex E., Dulac O. Lamotrigine in infantile spasms. *Lancet* 1994;344:1375–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(94)90741-2. PMID: 7968065.
19. Weber A., Cole J.W., Mytinger J.R. Infantile spasms respond poorly to topiramate. *Pediatr Neurol* 2015;53(2):130–4. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.003.
20. Wheless J.W., Gibson P.A., Rosbeck K.L. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC Pediatr* 2012;12:108. DOI: 10.1186/1471-2431-12-108. PMID: 22830456.
21. Wild J.M., Chiron C., Ahn H. et al. Visual field loss in patients with refractory partial epilepsy treated with vigabatrin: final results from an open-label, observational, multicentre study. *CNS Drugs* 2009;23(11):965–82. DOI: 10.2165/11317650-000000000-00000. PMID: 19845417.
22. Wilmschurst J.M., Gaillard W.D., Vinayan K.P. et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015;56(8):e1185–97. DOI: 10.1111/epi.13057. PMID: 26122601.
23. Yanai S., Hanai T., Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999;21:157–61. DOI: 10.1016/s0387-7604(98)00080-1. PMID: 10372900.
24. Young R.S., Fripp R.R., Stern D.R., Darowish C. Cardiac hypertrophy associated with ACTH therapy for childhood seizure disorder. *J Child Neurol* 1987;2(4):311–2. DOI: 10.1177/088307388700200417. PMID: 2821097.

Статья поступила: 07.06.2017. Принята в печать: 20.09.2017

Article received: 07.06.2017. Accepted for publication: 20.09.2017

Неврологические проявления болезни Фабри у детей и подростков

К.В. Фирсов, А.С. Котов

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

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

Болезнь Фабри (болезнь Андерсона—Фабри) — X-сцепленная рецессивная лизосомальная болезнь накопления, возникающая вследствие недостаточной активности лизосомальной гидролазы (альфа-галактозидазы А), приводящей к прогрессирующей аккумуляции глоботриаозилцерамида (Gb3) в различных клетках (преимущественно эндотелиальных и гладкой мускулатуры сосудов) с поражением различных органов, включая центральную нервную систему. Клинические проявления заболевания начинаются в детстве, но у многих пациентов оно диагностируется только во взрослом состоянии. Раннее распознавание симптомов, определение уровня активности ферментов, концентрации Gb3 в крови, моче и биоптатах кожи, генетическое тестирование (ген GLA) дают возможность осуществлять раннюю диагностику и ферментзаместительную терапию, которая позволяет стабилизировать или редуцировать прогрессирование болезни. Благодаря раннему началу терапии возможно предотвратить развитие осложнений.

Ключевые слова: болезнь Андерсона—Фабри, неврологические проявления, агалсидаза альфа, агалсидаза бета

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-51-57

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS OF FABRY DISEASE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

A.S. Kotov, K.V. Firsov

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia

Fabry disease (Anderson—Fabry disease) is an X-linked recessive lysosomal storage disorder resulting from deficient activity of lysosomal hydrolase, alpha-galactosidase A, which leads to progressive accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in various cells (predominantly endothelial and vascular smooth muscle cells) with clinical manifestations affecting major organs including the central nervous system. Clinical onset of Fabry disease usually occurs in childhood, but many patients are diagnosed in adulthood. Early recognition of symptoms, enzyme activity levels, concentration of Gb3 in the blood, urine and skin biopsies, as well as genetic testing (GLA gene) enable establishment of early diagnosis and therapeutic intervention with enzyme replacement therapy. Early therapy may prevent complications of the disease.

Key words: Anderson—Fabry disease, neurological manifestations, agalsidase alfa, agalsidase beta

Введение

В настоящее время постоянно расширяются знания о заболеваниях, связанных с нарушением обмена веществ, с клиническими проявлениями которых могут встретиться врачи самых разных специальностей. К таким заболеваниям относится и болезнь Фабри. Первыми с ней сталкиваются педиатры, и для них она становится экзаменом на профессиональную зрелость [31]. В данной статье будут рассмотрены основные неврологические проявления болезни Фабри у детей и подростков.

История. В 1898 г. дерматологи Джон Фабри и Уильям Андерсон независимо друг от друга описали патологические изменения кожи и других органов у мальчика и взрослого мужчины. В дальнейшем данная патология получила название болезни Фабри, или болезни Андерсона—Фабри.

В 1947 г. A.W. M. Rømpen и соавт. высказали предположение о том, что болезнь Фабри является болезнью накопления, в 1953 г. Н. Hornbostel и К. Scriba впервые подтвердили ее диагноз при помощи биопсии

кожи [35], а в 1963 г. С. Sweeley и В. Klionsky, определив структуру накапливаемых жиров, классифицировали болезнь Фабри как сфинголипидоз [74]. Чуть раньше, в 1962 г. D. Wise и соавт. описали заболевание как семейное. X-сцепленный рецессивный характер наследования был установлен лишь в 1965 г. Н. Oritz и соавт. В 1967 г. R.O. Brady и соавт. открыли первичный биохимический дефект, лежащий в основе заболевания, — недостаточность альфа-галактозидазы А, и позже, в 1989 г., был секвенирован ген альфа-галактозидазы А, что позволило с помощью генно-инженерных методов синтезировать данный фермент *in vitro* и создать препараты для ферментзаместительной терапии болезни Фабри.

Патогенез. Болезнь Фабри — 2-я по частоте встречаемости лизосомальная болезнь накопления [23]. В основе болезни Фабри лежат мутации в гене, расположенном на X-хромосоме и кодирующем фермент альфа-галактозидазу А. Мутации вызывают уменьшение лизосомальной активности данного фермента, в результате чего происходит неполное расщепление

гликосфинголипидов и в лизосомах откладываются галабиозилцерамид и глоботриаозилцерамид (Gb3) [22]. Эти вещества накапливаются в клетках центральной нервной системы, в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, роговицы, почек, сердечной мышцы. Накопление начинается с периода внутриутробного развития, поражаются различные ткани, в дальнейшем их повреждение прогрессирует и становится необратимым. Нарушение функций эндотелия и стенок сосудов вызывает обструктивные процессы, аналогичные атеросклеротическому [67]. Запускается процесс поражения иммунной системы с воспалительными явлениями, вызывающими повреждение органов [52].

Выделяют 2 формы болезни: классическую, характеризующуюся началом в детском или подростковом возрасте и полиорганным поражением, и неклассическую — с поздним началом и изолированным поражением 1 органа (например, почек, сердца или головного мозга).

Клинические проявления. Симптомы болезни Фабри также можно разделить на ранние и поздние [65]. К ранним относятся головная боль, головокружение, снижение слуха, шум в ушах, снижение уровня психической активности, повышенная утомляемость, депрессия, акропарестезии, пониженное потоотделение, приводящее к перегреванию и снижению переносимости жары, ангиокератомы, нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дискомфорт и боли в кистях и стопах, появляющиеся при повышении температуры окружающей среды или физических упражнениях [34].

Боль — самый ранний симптом заболевания. При болезни Фабри можно выделить нейропатическую боль — постоянное жжение, покалывание, ощущение дискомфорта, и кризы Фабри — периодически возникающие сильные жгучие изнуряющие боли, продолжающиеся от нескольких минут до нескольких дней [5]. Нейропатическая боль отмечается у 59 % мальчиков (медиана возраста — 7 лет) и у 41 % девочек (медиана возраста — 9 лет) с болезнью Фабри [33].

Патогенетически при болезни Фабри поражаются преимущественно тонкие нервные волокна [3], что проявляется в периодической боли и жжении в дистальных отделах конечностей [50], возникающих при повышении температуры окружающей среды. Дисфункция тонких миелиновых и безмиелиновых волокон вызывает симпатические и парасимпатические расстройства. Страдает температурная чувствительность при сохранной вибрационной и тактильной, при этом холодовая чувствительность нарушается в большей степени, чем тепловая [49]. Может поражаться срединный нерв при карпальном туннельном синдроме [25]. В зрелом возрасте нейропатия тонких

нервных волокон может быть единственным симптомом болезни Фабри [64].

В то же время при болезни Фабри отсутствует корреляция между интенсивностью боли и функционированием тонких безмиелиновых волокон; так, по мере развития заболевания боль может уменьшаться, а функционирование волокон — продолжать ухудшаться [4]. У гетерозиготных пациенток даже без клинической манифестации заболевания может развиваться периферическая нейропатия, подтверждаемая биопсией [47], но не выявляемая при электромиографии [12].

У пациентов с болезнью Фабри также могут наблюдаться нарушения сна, обструктивное апноэ во время сна, синдром беспокойных ног, связанный с нейропатической болью [15].

Очень часто врачи общей практики, наблюдая в клинической картине пациента с начальной стадией болезни Фабри только боли, расценивают их как результат его физической активности, роста и т.д., а в случаях, когда боль сопровождается субфебрильной температурой и повышенной скоростью оседания эритроцитов, ставят ошибочный диагноз ревматизма [70]. В случаях, когда у пациентов с болезнью Фабри отмечаются обусловленные симпатической дисфункцией гипогидроз [69], уменьшение продукции слюны и слезной жидкости, непереносимость физических упражнений и перегревания [16], потеря сознания в жару и при переутомлении, врачи могут ставить ошибочный диагноз вегетососудистой дистонии.

При болезни Фабри страдает не только периферическая, но и центральная нервная система. В головном мозге больных могут обнаруживаться различные морфологические изменения: стеноз мелких сосудов, деформация артерий, тромбоз, гипоперфузия, кардиальные эмболы, повреждение белого вещества. Поражаются небольшие перфорантные артерии в перивентрикулярной области, областях ствола мозга и базальных ганглиев. Отмечается наличие пульвинарных кальцификатов. Неспецифическое поражение белого вещества головного мозга нарастает с возрастом и встречается одинаково часто у мужчин и женщин [1, 27].

При этом заболевании также могут выявляться кохлеовестибулярные расстройства и дисфункция вегетативной нервной системы [13].

Болезнь Фабри следует рассматривать при дифференциальной диагностике пациентов с ювенильным инсультом, особенно в случае наличия положительной личностной или семейной истории цереброваскулярных событий, криптогенной этиологии, вертебробазиллярной локализации, коморбидной дисфункции почек и сердца [20].

Несмотря на отсутствие серьезной органной дисфункции в раннем детском возрасте, пациенты

с болезнью Фабри имеют менее высокое качество жизни по сравнению со здоровыми сверстниками [9], так как находятся в состоянии постоянного стресса, связанного с болями, соматической патологией и психосоциальной стигматизированностью [55]. Выраженные когнитивные нарушения для болезни Фабри не характерны [48], тем не менее дети с этим заболеванием имеют более слабое когнитивное и исполнительное функционирование, чем здоровые сверстники, и по этому показателю сопоставимы с детьми, имеющими травму головы или перенесшими трансплантацию печени [8].

Отмечено, что подростки больше страдают от клинических проявлений болезни Фабри, чем дети младшего возраста. Так как подростковый возраст является критическим периодом развития личности, эффективные междисциплинарные вмешательства, выполненные в этом возрасте, могут предотвратить ухудшение качества жизни и психосоциального функционирования пациента при взрослении [8].

При болезни Фабри, помимо неврологических патологий, определяются нарушения и в других органах и системах. Рассматривать их необходимо для того, чтобы невролог знал, на что следует обратить внимание при направлении пациента к врачу другой специальности.

Нарушения функции ЖКТ отмечаются у 18 % детей с болезнью Фабри (медиана возраста мальчиков — 5 лет, девочек — 9,5 года) [33], и их часто принимают за симптомы других заболеваний [7].

При обследовании 65 детей, страдающих болезнью Фабри (программа FOS, средний возраст пациентов — 10 лет), неврологические и желудочно-кишечные симптомы были выявлены у 80 и 60 % пациентов соответственно, частота нарушений слуха и дерматологических симптомов составила 40 %, частота офтальмологических симптомов — 60 % [59].

При болезни Фабри часто встречаются такие симптомы, как шум в ушах и нарушения слуха [42]: отмечено, что последние встречаются в 90 % случаев, а после 44 лет уже все больные страдают снижением слуха [48]. При этом нарушения слуха обычно развиваются во взрослом возрасте, а шум в ушах может быть ранним признаком болезни, появившимся в детстве [43], поэтому иногда рутинная аудиометрия, проводимая в связи с данными симптомами, позволяет заподозрить у ребенка болезнь Фабри [41].

Офтальмологические проявления болезни Фабри распространены даже у маленьких детей [2]. Специфичными являются патология сосудов конъюнктивы и сетчатки, помутнение роговицы и хрусталика. Обычно они не вызывают значительного нарушения зрения, однако могут выступать в качестве маркеров болезни. Мутовчатая кератопатия легко обнаруживается при осмотре глаза с помощью щелевой лампы [72].

Офтальмоскопия может использоваться для мониторинга течения болезни и контроля результатов лечения [73]. Выраженные офтальмологические проявления коррелируют с тяжестью нарушения обмена и позволяют выявлять пациентов, которым грозит риск развития ранних тяжелых проявлений болезни Фабри [38].

Дерматологическими проявлениями болезни Фабри являются ангиокератомы, телеангиоэктазии, лимфодема, ангидроз или гипогидроз, псевдоакромегалические черты лица (утопленный лоб, густые брови, выступающие супраорбитальные дуги и лобные бугры, выступающая нижняя челюсть, увеличенные губы, широкая переносица, грушевидный нос) [28].

У детей с болезнью Фабри гломерулярные и сосудистые изменения присутствуют до развития явной протеинурии и снижения скорости клубочковой фильтрации. Сочетание акропарестезии, легкой альбуминурии, отложений в гломерулярных эндотелиальных клетках, артериопатии может представлять собой клинико-морфологическое сочетание, предвещающее прогрессирующее поражение почек [77].

Поражение сердца при болезни Фабри также может возникать в раннем возрасте [39].

Учитывая особенности патологического процесса, связанного с постепенным накоплением в лизосомах галабиозилцерамида и глоботриаозилцерамида, клинические проявления болезни в раннем возрасте минимальны, симптоматика нарастает постепенно, и весь спектр фатальных изменений можно наблюдать только у взрослого больного. Другими словами, симптомы болезни Фабри начинают проявляться в детстве, а диагноз устанавливается только у взрослых [11]. В среднем от появления симптомов до установления диагноза проходит около 10 лет [76]. Тем не менее наличие у пациента регулярно возникающих болей в кистях и стопах, ангиокератом, пониженного потоотделения, нарушения функции ЖКТ, шума в ушах и снижения (в подростковом возрасте) эмоционального фона, обусловленного данными клиническими проявлениями, позволяет врачу предположить болезнь Фабри.

В реальной практике педиатр первичного звена нередко не имеет весомых оснований для предположения у пациента болезни Фабри, и в результате устанавливаются диагнозы, связанные с какой-либо одной пораженной системой. Они сохраняются, добавляются новые, и никто не пытается их снять, таким образом, возникает парадоксальная ситуация: в детстве, когда возможно проведение эффективной ферментзаместительной терапии, пациент еще не имеет ярких симптомов заболевания и получает ошибочный диагноз, так как государственная система обязательной диагностики болезни Фабри у детей отсутствует, а у взрослого пациента, имеющего выраженную симптоматику и получившего правильный диагноз

в специализированном медицинском учреждении, ферментзаместительная терапия уже неэффективна и не может восстановить функции пораженных органов, хотя и позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. Следовательно, пациенту с болезнью Фабри очень важно поставить правильный диагноз уже в детстве, чтобы начать раннюю заместительную терапию [19].

Сложность диагностики болезни Фабри обусловлена разнообразием ее симптомов, одновременным поражением множества органов и систем [80], мимикрией под другую патологию [71]. В результате зачастую каждый специалист узкого профиля тщательно занимается только «своей» патологией, не замечая общей картины. При наличии у пациента полиорганной патологии следует сразу взглянуть на проблему шире и не лечить несколько одновременно протекающих болезней, а заподозрить наследственное заболевание [32].

Диагностика. В России наиболее доступен бесплатный метод диагностики болезни Фабри путем определения активности лизосомального фермента альфа-галактозидазы А в сухих пятнах крови. Активность альфа-галактозидазы А также можно определять в лейкоцитах, сыворотке крови, слезной жидкости и любом биоптате или культуре клеток кожных фибробластов. Окончательно исключить или подтвердить диагноз позволяет только генетический тест (секвенирование гена *GLA*); при наличии мутации у пробанда необходимо проведение обследования всех его родственников. Для мониторинга состояния пациента можно использовать метод количественного определения сфинголипидов, так как на фоне успешной патогенетической терапии происходит снижение их содержания в плазме крови.

Очень информативна диагностика болезни Фабри у новорожденных [51]. Возможна пренатальная диагностика с определением активности лизосомальной альфа-галактозидазы А и секвенированием гена *GLA* в ворсинках хориона или культивированных амниотических клетках. Также возможна предимплантационная диагностика [24].

Для оценки эффективности проводимого лечения может использоваться лабораторное тестирование нейропатической боли, гипогидроза, нарушения холодовой перцепции [69].

Для оценки изменений в психике проводятся нейрофизиологические и нейропсихологические исследования [6].

Для обнаружения изменений в мозговой ткани следует использовать диффузионно-тензорную томографию, которая более чувствительна, чем рутинная магнитно-резонансная томография, и позволяет оценивать как динамику болезни, так и эффективность проводимой терапии [21].

При наличии органной патологии для диагностики заболевания может применяться биопсия [82].

Лечение. При болезни Фабри применяют симптоматическую терапию (обезболивающие препараты, гипотензивная терапия, диализ, трансплантация почек, искусственный водитель ритма, антидепрессанты) [14] и заместительную терапию рекомбинантными препаратами альфа-галактозидазы А [75].

В настоящее время доказана безопасность долгосрочной ферментзаместительной терапии у детей, позволяющей замедлить или предотвратить прогрессирование серьезных осложнений болезни Фабри [66]. Дети, получающие ферментзаместительную терапию, имеют более высокие баллы по показателям общего когнитивного функционирования и меньше проблем с вниманием, памятью и исполнительным функционированием. Применение ферментзаместительной терапии может смягчить негативное влияние болезни на нейрокогнитивное функционирование у детей [8], снизить выраженность нейропатической боли [10], улучшить функционирование различных типов нервных волокон и интрадермальных рецепторов вибрации [30], нормализовать потоотделение, переносимость жары, температурную чувствительность [46], уменьшить проявления синдрома беспокойных ног [15]. Ферментзаместительная терапия также способствует улучшению функции и структуры сердца [40], эффективно предотвращает прогрессирование гипертрофии левого желудочка [62].

Ферментзаместительная терапия особенно эффективна на ранних стадиях заболеваний почек. В тяжелых случаях, при необратимом поражении почек, она не может предотвратить развитие почечной недостаточности [83]. У молодых пациентов ферментзаместительная терапия улучшает функционирование мезангиальных и гломерулярных эндотелиальных клеток [78].

При раннем начале лечения отмечается улучшение функционирования и ЖКТ [58].

Положительное влияние ферментзаместительной терапии на снижение частоты инсультов в настоящее время не доказано.

У пациентов с развившимся фиброзом и выраженной органной патологией препараты для ферментзаместительной терапии не могут быть достаточно эффективны [78], однако раннее начало терапии позволяет предотвратить поражение внутренних органов [53]. Таким образом, ферментзаместительная терапия должна начинаться уже на ранней стадии заболевания, до наступления необратимых осложнений [61].

В настоящее время в России лицензированы 2 лекарственных препарата для лечения болезни Фабри: агалсидаза альфа (Реплагал) и агалсидаза бета (Фабразим). Оба препарата получены генно-инженерным способом, однако различаются технологией производства (используются разные клеточные линии-продуценты рекомбинантной альфа-галактозидазы А), что обуславливает

разные режимы дозирования. Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека, агалсидазу бета получают методом рекомбинантной ДНК с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [36, 37]. Рекомендованные дозы агалсидазы альфа (Реплагал) и агалсидазы бета (Фабразим) составляют 0,2 и 1 мг/кг массы тела 1 раз в 2 нед соответственно и являются терапевтически оптимальными для каждого из указанных препаратов. Данные дозы подобраны в ходе регистрационных клинических исследований.

Результаты сравнительных клинических исследований, представленные в литературе, и данные реальной клинической практики доказали, что агалсидаза альфа и агалсидаза бета в рекомендованных производителями дозах 0,2 и 1 мг/кг массы тела соответственно не имеют различий по эффективности и профилю безопасности и являются терапевтически эквивалентными [18, 57, 60]. При снижении дозировки агалсидазы самочувствие пациентов ухудшается [26].

Пациенты с болезнью Фабри должны получать заместительную терапию пожизненно.

У некоторых больных в ответ на ферментзаместительную терапию вырабатываются антитела, что влияет на безопасность и эффективность лечения. При введении агалсидазы бета антител вырабатывается больше, чем при введении агалсидазы альфа. При применении агалсидазы альфа не вырабатывается иммуноглобулин Е.

Для лечения детей с болезнью Фабри можно применять агалсидазу бета [37]. Однако в настоящее время большинство исследований посвящены лечению детей агалсидазой альфа, и отмечены положительные результаты такой терапии [29, 68].

В последние годы развиваются новые направления в лечении болезни Фабри — генная терапия и терапия белками-шаперонами [63]. Также проводятся исследования эффективности комбинации сапосина В с модифицированной альфа-N-ацетил-галактозаминидазой [44]. Кроме того, рассматривается возможность использования энзимных активаторов и молекул, влияющих на активность гена *GLA* [54].

Заключение

Диагностика и комплексное сопровождение пациентов с болезнью Фабри требуют мультидисциплинарного подхода, включающего генетическое тестирование, интерпретацию генетических тестов, генетическое консультирование, долговременное мониторингирование симптомов заболевания, выработку рекомендаций по лечению, координацию терапии [45].

Повышение осведомленности о симптомах болезни Фабри в младенчестве, детстве, подростковом возрасте способствует ранней диагностике и назначению патогенетической ферментзаместительной терапии и тем самым помогает избежать тяжелых проявлений прогрессирования болезни [56].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Фирсов К.В., Котов А.С. Неврологические проявления при болезни Фабри. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(9):98–105. [Firsov K.V., Kotov A.S. Neurological manifestations in the case of Fabry disease. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(6):54–8. (In Russ.)].
2. Allen L.E., Cosgrave E.M., Kersey J.P., Ramaswami U. Fabry disease in children: correlation between ocular manifestations, genotype and systemic clinical severity. Br J Ophthalmol 2010;94(12):1602–5. DOI: 10.1136/bjo.2009.176651. PMID: 20576773.
3. Bersano A., Lanfranco S., Valcarenghi C. et al. Neurological features of Fabry disease: clinical, pathophysiological aspects and therapy. Acta Neurol Scand 2012;126(2):77–97. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2012.01661.x. PMID: 22428782.
4. Biegstraaten M., Binder A., Maag R. et al. The relation between small nerve fibre function, age, disease severity and pain in Fabry disease. Eur J Pain 2011;15(8):822–9. DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.01.014. PMID: 21334933.
5. Biegstraaten M., Linthorst G.E., van Schaik I.N., Hollak C.E. Fabry disease: a rare cause of neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep 2013;17(10):365. DOI: 10.1007/s11916-013-0365-4. PMID: 23996721.
6. Bolsover F.E., Murphy E., Cipolotti L. et al. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. J Inher Metab Dis 2014;37(2):177–87. DOI: 10.1007/s10545-013-9643-x. PMID: 23949010.
7. Buda P., Wieteska-Klimczak A., Ksiazek J., Smorczewska-Kiljan A. et al. Diagnostic problems in a 17-year-old patient with gastrointestinal manifestations of Fabry disease. Med Wieku Rozwoj 2011;15(1):69–72. PMID: 21786514.
8. Bugescu N., Alioto A., Segal S. et al. The neurocognitive impact of Fabry disease on pediatric patients. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2015;168B(3):204–10. DOI: 10.1002/ajmg.b.32297. PMID: 25739920.
9. Bugescu N., Naylor P.E., Hudson K. et al. The psychosocial impact of Fabry disease on pediatric patients. J Pediatr Genet 2016;5(3):141–9. DOI: 10.1055/s-0036-1584357. PMID: 27617155.
10. Burlina A.P., Sims K.B., Politei J.M. et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and

- treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011; 11:61. DOI: 10.1186/1471-2377-11-61. PMID: 21619592.
11. Carubbi F., Bonilauri L. Fabry disease: raising awareness of the disease among physicians. *Intern Emerg Med* 2012;7 (suppl 3):S227–31. DOI: 10.1007/s11739-012-0821-x. PMID: 23073862.
 12. Clavelou P., Besson G., Elziere C. et al. Neurological aspects of Fabry disease. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(5):569–80. PMID: 16710123.
 13. Clavelou P., Besson G. Neurological aspects of Fabry disease. *Presse Med* 2007;36(spec No 1):S65–8. PMID: 17546771.
 14. Cybulla M., Kurschat C., West M. et al. Kidney transplantation and enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J Nephrol* 2013;26(4):645–51. DOI: 10.5301/jn.5000214. PMID: 23023720.
 15. Domínguez R.O., Michref A., Tanus E., Amartino H. Restless legs syndrome in Fabry disease: clinical feature associated to neuropathic pain is overlooked. *Rev Neurol* 2007;45(8):474–8. PMID: 17948213.
 16. Dütsch M., Hilz M.J. Neurological complications in Fabry disease. *Rev Med Interne* 2010;31(suppl 2):S243–50. DOI: 10.1016/S0248-8663(10)70021-7. PMID: 21211673.
 17. El Dib R.P., Nascimento P., Pastores G.M. Enzyme replacement therapy for Anderson–Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD006663. PMID: 23450571.
 18. El Dib R.P., Nascimento P., Pastores G.M. Enzyme replacement therapy for Anderson–Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006663. DOI: 10.1002/14651858.CD006663.
 19. Ellaway C. Paediatric Fabry disease. *Transl Pediatr* 2016;5(1):37–42. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.02. PMID: 26835405.
 20. Fancellu L., Borsini W., Romani I. et al. Exploratory screening for Fabry's disease in young adults with cerebrovascular disorders in northern Sardinia. *BMC Neurol* 2015;15:256. DOI: 10.1186/s12883-015-0513-z. PMID: 26652600.
 21. Fellgiebel A., Albrecht J., Dellani P.R. et al. Quantification of brain tissue alterations in Fabry disease using diffusion-tensor imaging. *Acta Paediatr* 2007;96(455): 33–6. PMID: 17391437.
 22. Ferraz M.J., Kallemeijn W.W., Mirzaian M. et al. Gaucher disease and Fabry disease: new markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses. *Biochim Biophys Acta* 2014;1841(5): 811–25. DOI: 10.1016/j.bbali.2013.11.004. PMID: 24239767.
 23. Fuller M., Meikle P.J., Hopwood J.J. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 9–20.
 24. Germain D.P. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30. PMID: 21092187.
 25. Ghali J., Murugasu A., Day T., Nicholls K. Carpal tunnel syndrome in Fabry disease. *JIMD Rep* 2012;2:17–23. DOI: 10.1007/8904_2011_37. PMID: 23430848.
 26. Ghali J., Nicholls K., Denaro C. et al. Effect of reduced agalsidase beta dosage in Fabry patients: the Australian experience. *JIMD Rep* 2012;3:33–43. DOI: 10.1007/8904_2011_44.
 27. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 227–232.
 28. Giuseppe P., Daniele R., Rita B.M. Cutaneous complications of Anderson–Fabry disease. *Curr Pharm Des* 2013;19(33):6031–6. PMID: 23448454.
 29. Goker-Alpan O., Longo N., McDonald M. et al. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naïve to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1771–81. DOI: 10.2147/DDDT.S102761. PMID: 27307708.
 30. Hilz M.J., Brys M., Marthol H. et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta- and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004;13;62(7):1066–72. PMID: 15079003.
 31. Hoffmann B., Mayatepek E. Fabry disease – a provocation for pediatrics. *Klin Padiatr* 2006;218(1):38–40. PMID: 16432775.
 32. Hoffmann B., Mayatepek E. Fabry disease – often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(26):440–7. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0440. PMID: 19623315.
 33. Hopkin R.J., Bissler J., Banikazemi M. et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res* 2008;64(5):550–5. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318183f132. PMID: 18596579.
 34. Hopkin R.J., Jefferies J.L., Laney D.A. et al. The management and treatment of children with Fabry disease: a United States-based perspective. *Mol Genet Metab* 2016;117(2):104–13. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.10.007. PMID: 26546059.
 35. Hornbostel H., Scriba K. Excision of skin in diagnosis of Fabry's angiokeratoma with cardio-vascular syndrome as phosphatidase storage disease. *Klin Wochenschr* 1953;31(3–4):68–9. PMID: 13062573.
 36. Insert to use for Fabrazim № 003334/09, dated 30.04.2009.
 37. Insert to use for Replagal № 00551/09, dated 29.01.2009.
 38. Kalkum G., Pitz S., Karabul N. et al. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):202. PMID: 27852300.
 39. Kampmann C., Wiethoff C.M., Whybra C. et al. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008;97(4):463–9. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00700.x. PMID: 18363956.
 40. Kampmann C., Perrin A., Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:125. DOI: 10.1186/s13023-015-0338-2.
 41. Keilmann A., Hajioff D., Ramaswami U. et al. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inher Metab Dis* 2009;32(6): 739–44. DOI: 10.1007/s10545-009-1290-x. PMID: 19876760.
 42. Keilmann A., Hegemann S., Conti G., Hajioff D. Fabry disease and the ear. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 241–247.
 43. Keilmann A. Inner ear function in children with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2003;92(443):31–2; discussion 27. PMID: 14989463.
 44. Kusano E., Saito O., Akimoto T., Asano Y. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clin Exp Nephrol* 2014;18(2):269–73. DOI: 10.1007/s10157-013-0897-2. PMID: 24189976.
 45. Laney D.A., Bennett R.L., Clarke V. et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2013;22(5):555–64. DOI: 10.1007/s10897-013-9613-3. PMID: 23860966.
 46. Lidove O., Jaussaud R., Aractingi S. Dermatological and soft-tissue manifestations of Fabry disease: characteristics and response to enzyme replacement therapy. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Pp. 233–240.
 47. Liguori R., Di Stasi V., Bugiardini E. et al. Small fiber neuropathy in female patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2010;41(3):409–12. DOI: 10.1002/mus.21606. PMID: 20120004.
 48. Low M., Nicholls K., Tubridy N. et al. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J* 2007;37(7):436–47. PMID: 17547722.
 49. Luciano C.A., Russell J.W., Banerjee T.K. et al. Physiological characterization of neuropathy in Fabry's disease. *Muscle Nerve* 2002;26(5):622–9. PMID: 12402283.

50. MacDermot J., MacDermot K.D. Neuropathic pain in Anderson–Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol* 2001;429(1–3):121–5. PMID: 11698033.
51. Matern D., Gavrilov D., Oglesbee D. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol* 2015;39(3):206–16. DOI: 10.1053/j.semperi.2015.03.005. PMID: 25891428.
52. Mauhin W., Lidove O., Masat E. et al. Innate and adaptive immune response in Fabry disease. *JIMD Rep* 2015;22:1–10. DOI: 10.1007/978-2014-371. PMID: 25690728.
53. Moller A.T., Jensen T.S. Neurological manifestations in Fabry's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(2):95–106. PMID: 17279083.
54. Motabar O., Sidransky E., Goldin E., Zheng W. Fabry disease – current treatment and new drug development. *Curr Chem Genomics* 2010;23:4:50–6. DOI: 10.2174/1875397301004010050. PMID: 21127742.
55. Müller M.J. Neuropsychiatric and psychosocial aspects of Fabry disease. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 281–294.
56. Pintos Morell G. Fabry's disease: diagnosis in the pediatric age group. *An Esp Pediatr* 2002;57(1):45–50. PMID: 12139892.
57. Pisani A., Visciano B., Roux G.D. et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *Mol Genet Metab* 2012;107(3):267–75. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.08.003.
58. Politei J., Thurberg B.L., Wallace E. et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet* 2016;89(1):5–9. DOI: 10.1111/cge.12673. PMID: 26333625.
59. Ramaswami U., Whybra C., Parini R. et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006;95(1):86–92. PMID: 16498740.
60. Riccio E., Capuano I., Visciano B. et al. Enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: state of the art and review of the literature. *G Ital Nefrol* 2013;30(5):gin/30.5.5. PMID: 24402625.
61. Ries M., Ramaswami U., Parini R. et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003;162(11):767–72. PMID: 14505049.
62. Rombach S.M., Smid B.E., Linthorst G.E. et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. *J Inher Metab Dis* 2014;37(3):341–52. DOI: 10.1007/s10545-014-9677-8. PMID: 24492980.
63. Rozenfeld P., Neumann P.M. Treatment of Fabry disease: current and emerging strategies. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(6):916–22. DOI: 10.1007/978-2010-11. PMID: 21235448.
64. Samuelsson K., Kostulas K., Vrethem M. et al. Idiopathic small fiber neuropathy: phenotype, etiologies, and the search for Fabry disease. *J Clin Neurol* 2014;10(2):108–18. DOI: 10.3988/jcn.2014.10.2.108. PMID: 24829596.
65. Sawai S. Fabry disease: pathogenesis, clinical symptoms, and treatment with enzyme replacement therapy. *Brain Nerve* 2015;67(9):1099–108. DOI: 10.11477/mf.1416200266. PMID: 26329150.
66. Schiffmann R., Martin R.A., Reimschisel T. et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010;156(5):832–7. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.007. PMID: 20097359.
67. Schiffmann R., Moore D.F. Neurological manifestations of Fabry disease. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 215–225.
68. Schiffmann R., Pastores G.M., Lien Y.H. et al. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:169. DOI: 10.1186/s13023-014-0169-6. PMID: 25425121.
69. Schiffmann R., Scott L.J. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91(439):48–52. PMID: 12572843.
70. Sheth K.J., Bernhard G.C. The arthropathy of Fabry disease. *Arthritis Rheum* 1979;22(7):781–3. PMID: 110339.
71. Shribman S.E., Shah A.R., Werring D.J., Cockerell O.C. Fabry disease mimicking multiple sclerosis: lessons from 2 case reports. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4(2):170–5. DOI: 10.1016/j.msard.2015.01.001. PMID: 25787193.
72. Sivley M.D. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci* 90(2):e63–78. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31827ec7eb. PMID: 23334311.
73. Sodi A., Ioannidis A., Pitz S. Ophthalmological manifestations of Fabry disease. In: *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. Eds.: A. Mehta, M. Beck, G. Sunder-Plassmann. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Pp. 249–261.
74. Sweeley C.C., Klionsky B. Fabry's disease: classifications as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *J. Biol Chem* 1963;238:3148–50. PMID: 14081947.
75. Thomas A.S., Hughes D.A. Fabry disease. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12(suppl 1):88–101. PMID: 25345090.
76. Thomas A.S., Mehta A.B. Difficulties and barriers in diagnosing Fabry disease: what can be learnt from the literature? *Expert Opin Med Diagn* 2013;7(6):589–99. DOI: 10.1517/17530059.2013.846322. PMID: 24128193.
77. Tondel C., Bostad L., Hirth A., Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis* 2008;51(5):767–76. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.032. PMID: 18436087.
78. Tondel C., Bostad L., Larsen K.K. et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(1):137–48. DOI: 10.1681/ASN.2012030316. PMID: 23274955.
79. Tuttolomondo A., Pecoraro R., Simonetta I. et al. Anderson–Fabry disease: a multiorphan disease. *Curr Pharm Des* 2013;19(33):5974–96. PMID: 23448451.
80. Üçeyler N., He L., Schönfeld D. et al. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst* 2011;16(4):304–14. DOI: 10.1111/j.1529-8027.2011.00365.x. PMID: 22176145.
81. Van der Tol L., Svarstad E., Ortiz A. et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):242–7. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.08.007. PMID: 25187469.
82. Waldek S., Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review – how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol* 2014;15:72. DOI: 10.1186/1471-2369-15-72. PMID: 24886109.
83. Weidemann F., Sanchez-Niño M.D., Politei J. et al. Fibrosis: a key feature of Fabry disease with potential therapeutic implications. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:116. DOI: 10.1186/1750-1172-8-116. PMID: 23915644.
84. Wraith J.E., Tylki-Szymanska A., Guffon N. et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008;152(4):563–70. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.09.007. PMID: 18346516.

Мутации в гене *ARX*: клинические, электроэнцефалографические и нейровизуализационные особенности у 3 пациентов

И.В. Иванова¹, К.Ю. Мухин^{1,2}, О.А. Пылаева^{1,2}, М.Ю. Бобылова^{1,2}, Н.Е. Кваскова¹, А.С. Петрухин²

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

Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Ирина Викторовна Иванова driraivanova@gmail.com

Ген *ARX* (*Aristaless-related homeobox*) относится к семейству гомеобоксных генов парного типа и играет важную роль в эмбриональном развитии, особенно в развитии головного мозга. Мутации в гене *ARX* демонстрируют значительную внутри- и межсемейную плейотропию в сочетании с генетической гетерогенностью и вызывают широкий спектр заболеваний. Они проявляются 4 основными клиническими признаками: различными аномалиями развития головного мозга и половых органов, эпилепсией и умственной отсталостью. Авторы представляют 3 собственных клинических наблюдения: девочки с дупликацией на коротком плече X-хромосомы (*Xp11.22-p22.33*), включающей гены *ARX* и *CDKL5*; девочки и мальчика с не описанной ранее миссенс-мутацией в гене *ARX* (*chrX:25031522C>A*), приводящей к замене аминокислоты в 197-й позиции белка (*p. Gly197Val*, *NM_139058.2*). Во всех случаях наблюдались тяжелая рефрактерная к терапии эпилепсия и задержка психомоторного развития разной степени тяжести. У пациентов с миссенс-мутацией были выявлены двигательные нарушения в виде стереотипных движений (у девочки), хореоатетоза и дистонических атак (у мальчика). У всех пациентов отмечены изменения на электроэнцефалограмме, значимые изменения при нейровизуализации отсутствовали. Описанные случаи расширяют клинический спектр проявлений мутаций в гене *ARX*.

Ключевые слова: ген *ARX*, дупликация, миссенс-мутация, эпилепсия, умственная отсталость, двигательные нарушения

DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-3-58-67

MUTATIONS IN THE *ARX* GENE: CLINICAL, ELECTROENCEPHALOGRAPHIC AND NEUROIMAGING FEATURES IN 3 PATIENTS

I.V. Ivanova¹, K.Yu. Mukhin¹, O.A. Pylaeva¹, M.Yu. Bobylova², N.E. Kvaskova¹, A.S. Petrukhin²

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

²Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

The *Aristaless-related homeobox* (*ARX*) gene is a member of the paired-type homeodomain transcription factor family with critical roles in embryonic development, particularly in the developing brain. Mutations in *ARX* gene demonstrate striking intra- and interfamilial pleiotropy together with genetic heterogeneity and lead to a broad spectrum of diseases. They give rise to 4 key phenotypic features: a different types of brain malformation, abnormal genitalia, epilepsy and intellectual disability. Authors present 3 clinical cases: a girl with duplication on the short arm of X-chromosome (*Xp11.22-p22.33*), which include genes *ARX* and *CDKL5*; a girl and a boy with a missense mutation in *ARX* gene that have not been previously described (*chrX:25031522C>A*), causes the substitution of an amino acid in the 197 protein position (*p.Gly197Val*, *NM_139058.2*). All patients suffer from severe epilepsy, that is refractory to antiepileptic drugs, and all of them have different degrees of psychomotor delay. The patients with missense mutation also have movement disorders: stereotypic movements in the girl and choreoathetosis and dystonia in the boy. Electroencephalographic abnormalities have been identified in all patients, and there were not significant abnormalities on magnetic resonance imaging in all cases. The described cases broaden the clinical spectrum of mutations in *ARX* gene.

Key words: *ARX* gene, duplication, missense-mutation, epilepsy, intellectual disability, movement disorders

Введение

X-сцепленный ген *ARX* (*Aristaless-related homeobox*) (код в базе GenBank — *NM_139058.2*, код в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) — 300382) был впервые выявлен и описан у рыб вида Данио-рерио (лат. *Danio rerio*) и мышей и получил свое название благодаря структурному сходству

с гомеобоксным геном *Al* дрозофилы, кодирующим одноименный белок [17]. Человеческий ортолог был описан в 2002 г. P. Stromme и соавт. [25]. Ген картирован на коротком плече X-хромосомы в положении 21.3 и занимает геномную область размером примерно 12,5 Кб, его геномные координаты (GRCh38) — X:25,003,693–25,015,947 [10, 23].

Ген *ARX* состоит из 5 кодирующих экзонов и относится к семейству гомеобоксных генов парного типа, которые проявляют свою активность во время раннего эмбрионального развития, управляя образованием многих структур тела. В частности, белок *ARX*, как полагают исследователи, участвует в развитии поджелудочной железы, семенников, мозга, мышц. В поджелудочной железе, яичках и скелетных мышцах белок *ARX* участвует в регуляции процесса дифференциации клеток, а в развивающемся мозге — в контроле миграции нейронов (OMIM 300382) [4, 25].

Белок *ARX* является фактором транскрипции. Он состоит из 562 аминокислот и имеет несколько важных функциональных доменов: ДНК-связывающий гомеодомен (аа 328–387), домен *Aristaless* (аа 527–542), октапептид (аа 27–34), домен с высоким содержанием остатков кислых аминокислот (аа 224–255), 4 полиаланиновых тракта (*Ala1*, аа 100–115; *Ala2*, аа 144–155; *Ala3* аа 275–281; *Ala4*, аа 432–440) и 3 последовательности, необходимые для попадания фактора транскрипции в ядро (*NLS1*, аа 82–89; *NLS2*, аа 325–332; *NLS3*, аа 379–386). Их функции известны лишь частично. Так, гомеодомен является ДНК-связывающим и выполняет роль супрессора, а домен *Aristaless* — роль активатора транскрипции. Полная биохимическая характеристика нормального и мутантного белка *ARX* требует дальнейшего изучения [10, 17].

Исследования на экспериментальных моделях показали, что белок *ARX* участвует в развитии вставочных нейронов, происходящих из субкортикальной пролиферативной зоны, в том числе ГАМКергических вставочных нейронов, которые играют важную роль в обработке информации. Показано, что фактор транскрипции *Dlx1/2* регулирует экспрессию *ARX*, а *Lhx6* также регулирует транскрипцию генов *ARX* и *CXCK7*. Ген *ARX* действует и как супрессор, и как активатор транскрипции. Он регулирует транскрипцию нескольких генов, включая другие факторы транскрипции, такие как *Lxg7*, *Gbx1*, *Ebf3*, *Lmo1/3/4* и *Shox2*, каждый из которых играет определенную роль в пролиферации, миграции и дифференцировке вставочных нейронов. Другие мишени *ARX*, такие как *Sxcr4*, кодируют рецепторы хемокинов, которые непосредственно участвуют в миграции вставочных нейронов во время эмбрионального и раннего постнатального развития. Создание экспериментальных моделей позволяет в перспективе исследовать и внедрять технологии для тестирования дифференцировки вставочных нейронов и разработки генной терапии [5, 9, 19, 28].

Мутации в гене *ARX* проявляются у пациентов 4 основными клиническими признаками: различными аномалиями развития головного мозга и половых органов, эпилепсией и умственной отсталостью [7, 12, 27]. Установлено, что мутации в гене *ARX*

демонстрируют значительную внутри- и межсемейную плеiotропию и вызывают широкий спектр заболеваний [1, 6, 7, 10, 12–14, 22–25, 27], таких как:

- X-сцепленная лиссэнцефалия с агенезией мозолистого тела и наружными половыми органами промежуточного типа (OMIM 300215);
- гидроцефалия с аномальным строением половых органов (OMIM 300215);
- синдром Отахара, или ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (OMIM 308350);
- синдром Веста (X-сцепленные инфантильные спазмы с умственной отсталостью);
- X-сцепленная миоклоническая эпилепсия со спастичностью и умственной отсталостью;
- синдром Партингтона (умственная отсталость, атаксия и дистония) (OMIM 309510);
- синдром Прауда (вторичная микроцефалия, умственная отсталость, агенезия мозолистого тела и характерный лицевой дисморфизм) (OMIM 300004);
- обсессивно-компульсивное расстройство [30];
- X-сцепленная умственная отсталость и аутизм [12, 13];
- кинетическая (динамическая) апраксия [6].

Также в эксперименте на мышах доказана роль мутации в гене *ARX* в возникновении гипоталамической дисфункции [26].

Характерной чертой мутаций в гене *ARX* является значительная внутри- и межсемейная плеiotропия в сочетании с генетической гетерогенностью [23]. Со времени открытия гена *ARX* появились описания более 100 семей и изолированных случаев носительства около 59 различных его мутаций, большинство из которых являются экспансиями полиаланиновых трактов [10, 23], а другие варианты включают мутации, нарушающие сплайсинг, нонсенс- и миссенс-мутации: делеции, вставки и дупликации.

Принципиально важно разделение мутаций в гене *ARX* на 2 основные группы в зависимости от наличия или отсутствия порока развития головного мозга (лиссэнцефалия, гидроцефалия, агенезия мозолистого тела, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, асимметричная полимикрогирия и перивентрикулярная узловатая гетеротопия) [13, 14, 18]. Также прослеживается четкая корреляция между генотипом и фенотипом [13]: легкие формы заболевания, включая несиндромальную умственную отсталость, обычно возникают при экспансиях в I и II полиаланиновых трактах и миссенс-мутациях, а тяжелые формы с пороками развития головного мозга — при мутациях, полностью нарушающих функцию белка *ARX*, таких как нарушающие сплайсинг, нонсенс-мутации, вставки и делеции [13, 14, 23]. Кроме того, некоторые

нуклеотидные замены, вызывающие определенные неконсервативные миссенс-мутации в гомеодомене и участке, предшествующем домену Aristaless, приводят к тяжелой клинической картине заболевания, что наводит на мысль о критической важности данных аминокислотных остатков для функционирования белка [13, 16, 23].

Несмотря на большую вариабельность заболеваний, сцепленных с мутациями в гене *ARX*, чаще других встречаются эпилептические синдромы Веста и Отахара. Показано, что абберации в гене *ARX* составляют 5,2 % всех генетических причин ранних эпилептических энцефалопатий и X-сцепленных инфантильных спазмов с умственной отсталостью у мальчиков [13]. А.К. Kwong и соавт. предложили обязательное включение мутации гена *ARX* наравне с мутациями *CDKL5*, *KCNQ2*, *PCDH19*, *SCN1A*, *SCN2A* и *STXBPI* в рекомендуемую скрининговую панель при эпилептических энцефалопатиях неясной этиологии [15].

Представляем клинические данные, а также результаты электроэнцефалографического и нейровизуализационного исследований 3 пациентов с мутациями в гене *ARX*.

Материалы и методы

В исследование включены 3 пациента с верифицированными мутациями в гене *ARX*, наблюдавшиеся в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки. Всем пациентам проводились неврологическое и нейропсихологическое обследование, видео-ЭЭГ-мониторинг с записью бодрствования и сна на электроэнцефалографе-анализаторе ЭЭГА-21/26 «ЭНЦЕФАЛАН-131-03» 11-й модификации («Медиком МТД», Россия), а также магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием МР-систем Signa Infinity и Discovery MR 450 (GE Healthcare, США) с напряжением магнитного поля 1,5 Т для выявления структурных аномалий головного мозга. Молекулярно-генетическое исследование было выполнено на базе лаборатории «Геномед» (Москва, Россия) и включало кариотипирование методом сравнительной геномной гибридизации, хромосомный микроматричный анализ и генетическую панель «Наследственные эпилепсии».

Результаты

Результаты обследования 3 пациентов с мутациями в гене *ARX* суммированы в таблице.

Клинический случай 1

Пациентка Э.М., 2 года 9 мес, наблюдается с диагнозом «генетическая фокальная эпилепсия, задержка психомоторного развития». Ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, срочных самостоятельных родов, масса тела при рождении — 2790 г,

оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. Раннее развитие с задержкой, которая стала заметной с 4 мес. Ребенок ходит самостоятельно с 2 лет.

Дебют эпилепсии в возрасте 11 мес, на фоне лихорадки. Приступы версивные, гемиклонические (преимущественно слева, но 1 раз справа) и билатеральные тонико-клонические (с преобладанием слева), в ряде случаев сопровождаются тошнотой, рвотой. Только 3 приступа были фебрильными, остальные возникали при нормальной температуре. Фебрильные гемиклонические приступы продолжались до 40 мин и купировались после введения диазепама. Частота приступов — от 4 раз в день до 1 раза в 1–2 мес. Всего зарегистрировано 9 приступов.

Пациентка получала препараты вальпроевой кислоты в монотерапии без эффекта и в комбинации с левитирацетамом с положительным эффектом (ремиссия в течение 6 мес). Рецидив в возрасте 1,5 года. В неврологическом статусе: мышечная гипотония, выраженная атаксия. Контакт доступен, некоторые инструкции выполняет. На момент осмотра речь лепетная, говорит несколько слов. Видео-ЭЭГ-мониторинг с включением сна (в возрасте 1,5 года): возрастная норма. Эпилептиформная активность отсутствует, патологических форм активности не зарегистрировано. Видео-ЭЭГ-мониторинг в динамике (в возрасте 2 года 9 мес): основная активность фона соответствует возрастной норме; во сне выявляются эпизоды периодического регионального замедления тета-диапазона в правой лобно-височной области, зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в правой височно-лобной и левой лобно-центральной областях (рис. 1). МРТ: без значимых изменений структуры головного мозга.

При кариотипировании методом сравнительной геномной гибридизации выявлена дупликация на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22–p22.33). Данный регион включает гены *ARX* и *CDKL5*.

Клинический случай 2

Пациентка Е.О., 7 лет. Наблюдается с диагнозом «генетическая фокальная эпилепсия с длительными билатеральными тонико-клоническими приступами, задержка психомоторного развития». Ребенок от 2-й беременности, протекавшей с хронической внутриутробной гипоксией, 2-х родов (1-е роды — мальчик, здоров) путем планового кесарева сечения (рубец на матке) на 38-й неделе, масса тела при рождении — 2750 г. Закричала сразу, однако затем произошла остановка дыхания, и проводилась искусственная вентиляция легких в течение 12 ч. Раннее развитие до 3 мес было нормальным. После дебюта эпилепсии стала развиваться с задержкой: переворачивается с 6 мес, сидит с 1 года, ходит с 2 лет 2 мес. При осмотре выявляется синдактилия на руках и ногах (такая же синдактилия наблюдается у брата и прабабушки пробанда). Частые стереотипные движения в виде взмахов и хлопков руками и ногами,

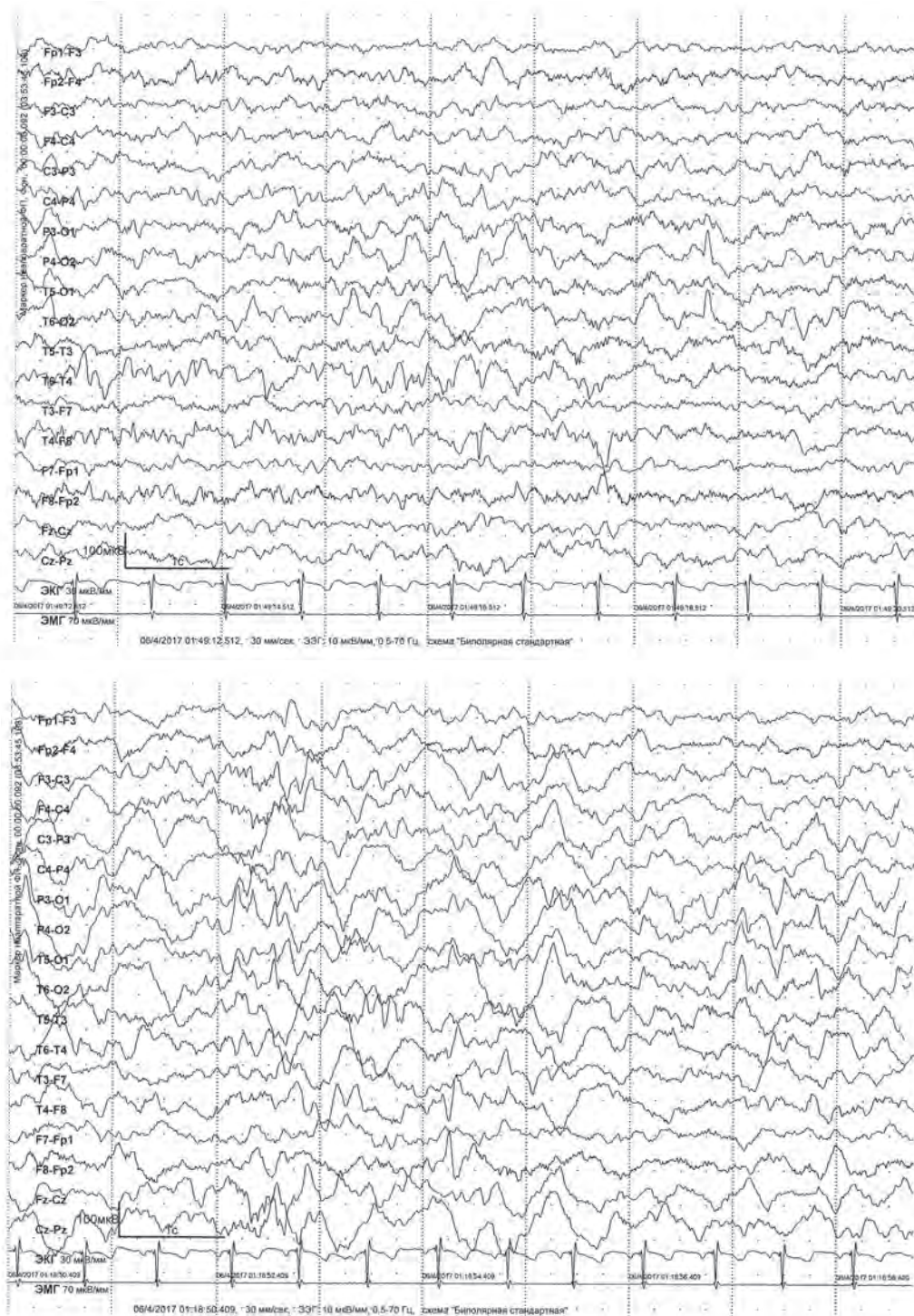


Рис. 1. Пациентка Э.М., 2 года 9 мес. Фрагменты электроэнцефалограммы, полученной при видео-ЭЭГ-мониторинге сна: эпилептиформная активность в структуре периодического регионального замедления в правой лобно-височной области
Fig. 1. Patient E.M., 2 years and 9 months. Fragments of the electroencephalogram obtained during video-EEG monitoring during sleep: epileptiform activity within a regional periodic deceleration in the right frontotemporal area

немотивированный смех. В неврологическом статусе: без очаговой симптоматики. Выраженная задержка психоречевого развития. Аутистические черты в поведении.

Дебют эпилепсии в возрасте 3 мес. Приступы диалептические, симметричные аксиальные тонические и билатеральные тонико-клонические. Частое возникновение эпилептического статуса билатеральных

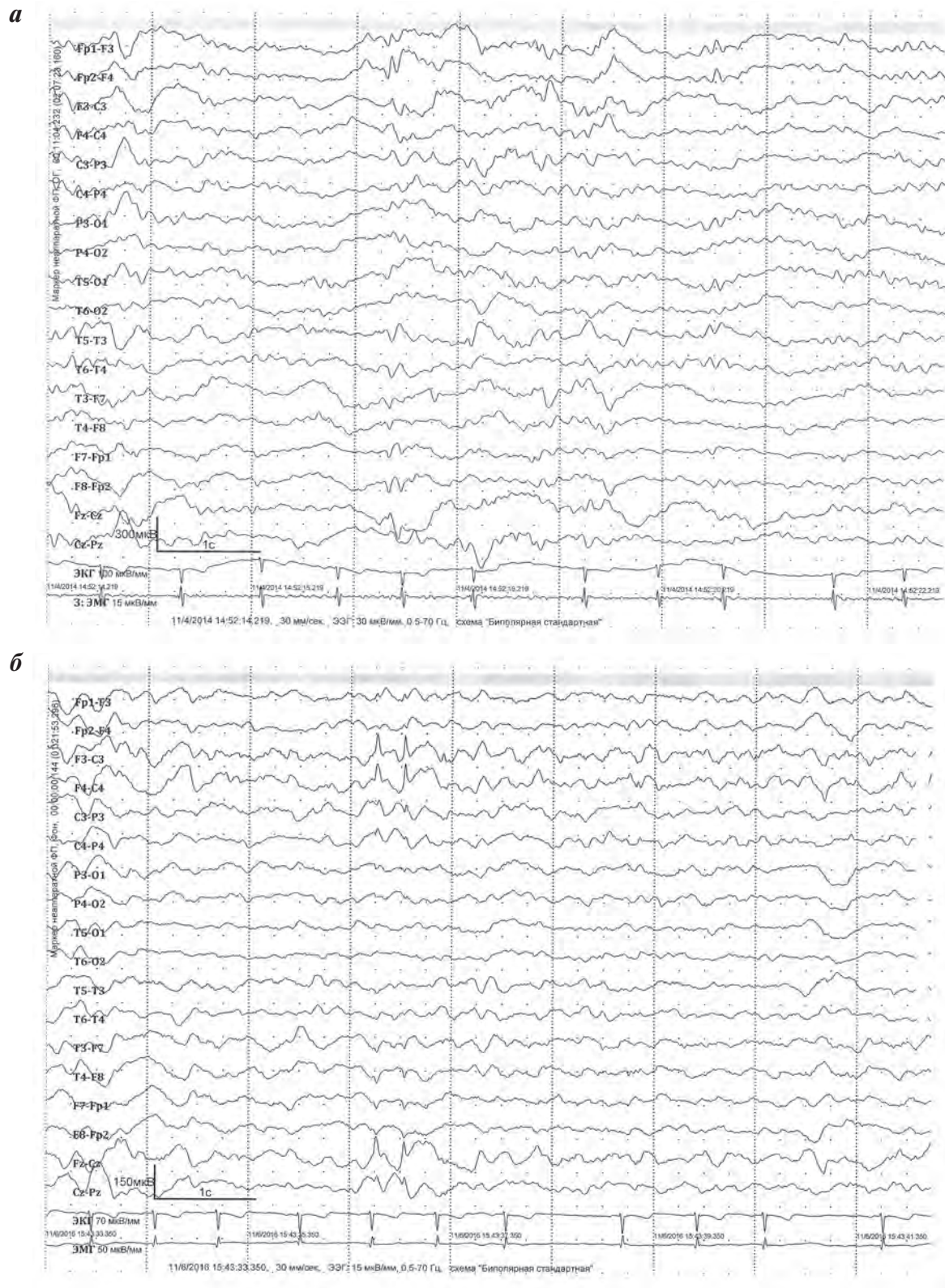


Рис. 2. Пациентка Е.О. Диагноз: генетическая фокальная эпилепсия с длительными билатеральными тонико-клоническими приступами, задержка психомоторного развития. Электроэнцефалограмма сна, выполненная в 4 года (а) и 6 лет (б): регистрируется эпилептиформная активность в правых и левых лобно-центральных отведениях, по морфологии соответствующая доброкачественным эпилептиформным паттернам детства
Fig. 2. Patient E.O. Diagnosis: hereditary focal epilepsy with long-lasting bilateral tonic-clonic seizures, delay of psycho-speech development. Electroencephalogram during sleep at the age of 4 (a) and 6 (b) years: epileptiform activity (with morphologic features of benign epileptiform discharges of childhood) is registered in the right and left frontocentral leads

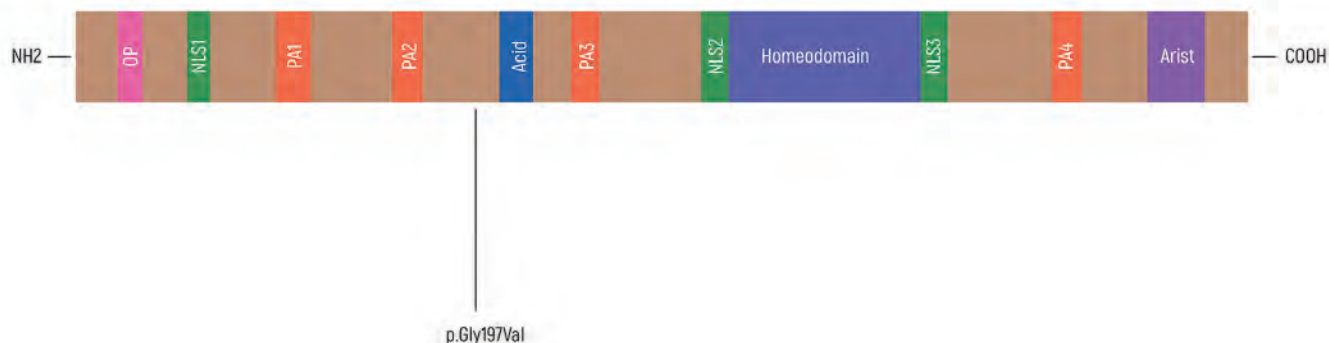


Рис. 3. Схематичное изображение миссенс-мутации в гене ARX у пациентов Е.О. и А.Б.

Fig. 3. Scheme of missense mutation in the ARX gene in patients E.O. and A.B.

тонико-клонических приступов. Первоначально частота приступов составляла от 1 до 4 раз в день, но на фоне терапии уменьшилась до 1 раза в 1–2 мес.

Получала препараты вальпроевой кислоты с временным положительным эффектом (ремиссия более года). В возрасте 2 года 2 мес — рецидив. Также принимала окскарбазепин, левитирацетам, вигабатрин, топирамат, руфинамид — без существенного эффекта. Видео-ЭЭГ-мониторинг в возрасте 3 и 4 года: основная активность соответствует возрасту, с эпизодами умеренного тета-замедления. Регистрируется эпилептиформная активность по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) по правым и левым лобно-центральному отведениям независимо, с нарастанием во сне, но без диффузного распространения (рис. 2а). Видео-ЭЭГ-мониторинг в возрасте 6 лет: отрицательная динамика в виде умеренного замедления основной активности фона, появления периодического регионального замедления дельта- и тета-диапазона в правой и левой лобно-центрально-височных областях независимо, а также бифронтально. Регистрируется эпилептиформная активность во сне, в левой лобно-центрально-височной, правой лобно-центральной, левой и правой затылочной областях независимо, а также в виде бифронтально-центрально-темпоральных разрядов (рис. 2б). МРТ: норма.

При секвенировании («неврологическая панель») выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация во 2-м экзоне гена ARX (chrX:25031522C>A), приводящая к замене аминокислоты в 197-й позиции белка (p. Gly197Val, NM_139058.2) (рис. 3). Мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Также у пациентки выявлена мутация в гене CD96. Мутации в данном гене описаны у пациентов с С-синдромом (тригоноцефалия Опица), наиболее постоянным признаком которого является тригоноцефалия, возникающая у всех больных. Поскольку у пациентки нет тригоноцефалии, данная мутация, по всей вероятности, не имеет клинической значимости.

Клинический случай 3

Пациент А.Б., 1 год 9 мес. Диагноз: генетическая фокальная эпилепсия, задержка психомоторного развития. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в I триместре, 1-х родов, осложнившихся гипоксией плода и экстренным кесаревым сечением. В течение 1-го месяца жизни сохранялся синдром угнетения (сонливость, вялость, парентеральное питание). Раннее развитие с выраженной задержкой двигательного и психического развития с рождения.

Дебют эпилепсии в возрасте 2,5 мес. Приступы версивные, аутомоторные с ороалиментарными автоматизмами и гипермоторным компонентом, длительностью до 3 мин. Частота приступов — от 3 до 7 раз в месяц.

При неврологическом обследовании в настоящее время: взгляд не фиксирует, альтернирующее сходящееся косоглазие, нистагм, диффузная мышечная гипотония, хореоатетоз, дистонические атаки. Голову не держит, не переворачивается. Повышенная чувствительность при прикосновении к голове, рукам: возникает плач, экстензорная ригидность. Также страдает гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Видео-ЭЭГ-мониторинг: основной ритм соответствует возрастной норме, регистрируется периодическое региональное тета- и дельта-замедление в правой и левой височно-теменно-затылочной и правой лобно-центрально-теменной областях. Выявляется эпилептиформная активность во сне, в структуре замедления, низким индексом в виде низкоамплитудных острых волн, комплексов пик—волна, острая—медленная волна в левой височно-затылочной области. Зарегистрирован фокальный аутомоторный приступ (с ороалиментарными автоматизмами и гипермоторным компонентом) с переходом в правосторонний версивный приступ, исходящий, вероятнее всего, из правой височно-затылочно-теменной области. МРТ: значимых структурных нарушений в головном мозге не выявлено.

При хромосомном микроматричном анализе выявлена не описанная ранее гетерозиготная мутация во 2-м экзоне гена ARX (chrX:25031522C>A). Та же мутация выявлена у матери пробанда.

Результаты обследования 3 пациентов с верифицированными мутациями в гене *ARX*

Results of examination in 3 patients with verified mutations in the *ARX* gene

Пациент Patient	Э. М. E. M.	Е. О. E. O.	А. Б. A. B.
Возраст на момент исследования Age upon examination	2 года 9 мес 2 years and 9 months	7 лет 7 years	1 год 9 мес 1 year and 9 months
Пол Gender	Женский Female	Женский Female	Мужской Male
Мутация Mutation	Дупликация на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22-p22.33), включающая гены <i>ARX</i> и <i>CDKL5</i> Duplication of the short arm of the X chromosome (Xp11.22-p22.33), involving the <i>ARX</i> and <i>CDKL5</i> genes	Гетерозиготная миссенс-мутация во 2-м экзоне гена <i>ARX</i> (chrX:25 031 522C>A) Heterozygous missense mutation in exon 2 of the <i>ARX</i> gene (chrX:25 031 522C>A)	Гемизиготная миссенс-мутация во 2-м экзоне гена <i>ARX</i> (chrX:25 031 522C>A) Hemizygous missense mutation in exon 2 of the <i>ARX</i> gene (chrX:25 031 522C>A)
Перинатальный анамнез Perinatal anamnesis	Не отягощен Within the norm	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, искусственная вентиляция легких в течение 12 ч Hypoxic-ischemic encephalopathy, artificial pulmonary ventilation during 12 hours	Гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром угнетения Hypoxic-ischemic encephalopathy, suppression syndrome
Раннее развитие Early development	До 4 мес по возрасту, затем с задержкой Within the norm up to the age of 4 months, then with a delay	До 3 мес по возрасту, затем с задержкой Within the norm up to the age of 3 months, then with a delay	Выраженная задержка психомоторного развития с рождения Significant delay of psychomotor development since birth
Фенотипические особенности Phenotypic features	Без особенностей None	Синдактилия на руках и ногах Syndactyly of hands and feet	Без особенностей None
Неврологический статус на момент осмотра Neurological status upon examination	Выраженная атаксия, диффузная мышечная гипотония Pronounced ataxia, diffuse muscular hypotonia	Без очаговой симптоматики Without focal symptoms	Взгляд не фиксирует, альтернирующее сходящееся косоглазие, нистагм, диффузная мышечная гипотония, хореоатетоз, дистонические атаки. Голову не держит, не переворачивается. Нарушение тазовых функций по центральному типу The patient does not fix his eyes, has alternating convergent strabismus, nystagmus, diffuse muscular hypotonia, choreoathetosis, dystonic attacks. He does not hold up the head, does not turn over. Impaired pelvic functions (central type)
Другие симптомы Other symptoms	Выраженная задержка психоречевого развития Significant delay of psycho-speech development	Тяжелая задержка психоречевого развития. Стереотипные движения в виде взмахов и хлопков руками и ногами, немотивированный смех. Элементы аутистического поведения Severe delay of psycho-speech development. Stereotyped movements (hands and feet waving, clapping), unmotivated laughter. Elements of autistic-like behavior	Тяжелая задержка психоречевого развития. Повышенная чувствительность при прикосновении к голове, рукам: возникает плач, экстензорная ригидность Severe delay of psycho-speech development. Increased tactile sensitivity when touching the head or hands: crying, extensor rigidity
Возраст дебюта эпилепсии Age of epilepsy onset	11 мес 11 months	3 мес 3 months	2,5 мес 2.5 months

Окончание таблицы

End of the table

Пациент Patient	Э. М. E. M.	Е. О. E. O.	А. Б. A. B.
Тип приступов Type of seizures	Версивные, гемиклонические, билатеральные тонико-клонические Versive, hemiclonic, bilateral tonic-clonic	Диалептические, симметричные аксиальные тонические, билатеральные тонико-клонические Dialeptic, symmetric tonic axial, bilateral tonic-clonic	Версивные, фокальные аутомоторные с ороалиментарными автоматизмами и гипермоторным компонентом Versive, focal automotor seizures with oroalimentary automatisms and a hypermotor component
Частота приступов в дебюте Frequency of seizures at the disease onset	До 4 в день Up to 4 seizures a day	От 1–4 в день, часто статусное течение From 1–4 seizures a day, frequent periods of status epilepticus	От 3 до 7 в месяц From 3 to 7 seizures per month
Антиэпилептические препараты, эффективность терапии Antiepileptic drugs and treatment efficacy	Препараты вальпроевой кислоты + леветирацетам — ремиссия 6 мес, затем рецидив Valproic acid + levetiracetam — remission during 6 months, then a relapse	Препараты вальпроевой кислоты — ремиссия более года, затем рецидив; окскарбазепин, леветирацетам, вигабатрин, топирамат, руфинамид — без существенного эффекта Valproic acid — remission during more than a year, then a relapse; oxcarbazepine, levetiracetam, vigabatrin, topiramate, rufinamide — no significant effect	Леветирацетам — без существенного эффекта Levetiracetam — no significant effect
Частота приступов на момент исследования Frequency of seizures upon examination	В среднем 1 в 40 дней On average, 1 seizure in 40 days	Один в 1–2 мес One seizure in 1–2 months	Три в месяц Three seizures per months
Электроэнцефалография Electroencephalography	В 1,5 года: ОА — возрастная норма, без патологической медленноволновой активности и ЭА. В 2 года 9 мес: ОА — возрастная норма, во сне — ПРЗ в правой лобно-височной области, ЭА в правой височно-лобной и левой лобно-центральной областях At the age of 1.5 years: BA within the age norm, no pathological slow-wave activity, no EA. At the age of 2 years and 9 months: BA within the norm, PRS in the right frontotemporal area and EA in the right temporofrontal and left frontocentral areas are registered during sleep	В 3 и 4 года: ОА — возрастная норма, ЭА — доброкачественные эпилептиформные паттерны детства по правым и левым лобно-центральному отведениям независимо. В 6 лет: тета-замедление ОА, ПРЗ в правой и левой лобно-центрально-височных областях независимо, а также бифронтально, ЭА во сне в левой лобно-центрально-височной, правой лобно-центральной, левой и правой затылочной областях независимо At the age of 3 and 4 years: BA within the age norm; EA — benign epileptiform discharges of childhood are registered in the right and left frontocentral leads independently. At the age of 6 years: theta deceleration of the BA; PRS is registered in the right and left frontocentrotemporal areas independently and in bifrontal leads; EA is registered during sleep in the left frontocentrotemporal, right frontocentral, left and right temporal areas independently	ОА — возрастная норма, ПРЗ в правой и левой височно-теменно-затылочной и правой лобно-центрально-теменной областях, ЭА в левой височно-затылочной области. Фокальный аутомоторный приступ (с ороалиментарными автоматизмами и гипермоторным компонентом) с переходом в правосторонний версивный приступ, исходящий из правой височно-затылочно-теменной области BA within the age norm; PRS is registered in the right and left temporoparietooccipital and right frontocentrotemporal areas. EA is registered in the left temporooccipital area. A focal automotor seizure (with oroalimentary automatisms and a hypermotor component) turning into a right-sided versive seizure originating from the right temporooccipitoparietal area
Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	Без значимых изменений No significant changes	Без значимых изменений No significant changes	Без значимых изменений No significant changes

Примечание. ОА — основная активность фона, ПРЗ — периодическое региональное замедление, ЭА — эпилептиформная активность.
Note. BA — background activity, PRS — periodic regional slowing, EA — epileptiform activity.

Выводы

Общими чертами ранних младенческих энцефалопатий являются резистентные к терапии эпилептические приступы, выраженная задержка психомоторного развития и, в большинстве случаев, неблагоприятный неврологический прогноз. В основе эпилептических энцефалопатий могут лежать пороки развития головного мозга, наследственные нарушения обмена веществ и другие генетические аномалии. Однако во многих случаях причину выявить не удастся [2, 3].

В настоящей статье представлено описание историй болезни пациентки Э. М. с дупликацией на коротком плече X-хромосомы (Xp11.22-p22.33), включающей гены *ARX* и *CDKL5*, и пациентов Е. О. и А. Б. с миссенс-мутацией в гене *ARX* (chrX:25031522C>A), приводящей к замене аминокислоты в 197-й позиции белка (p. Gly197Val, NM_139058.2). Данная мутация не зарегистрирована в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC. Кроме того, та же мутация была выявлена у матери пациента А. Б. Все пациенты страдают тяжелой рефрактерной к лечению эпилепсией с фокальными и билатеральными тонико-клоническими приступами; у всех пациентов наблюдается задержка психомоторного развития разной степени тяжести. При видео-ЭЭГ-мониторинге у 2 пациентов выявлена возрастная норма, у 1 пациента — замедление основной активности фона, региональная и мультирегиональная эпилептиформная активность. Важно отметить, что у 1 пациентки констатирована эпилептиформная активность, по морфологии соответствующая ДЭПД. ЭЭГ-паттерн ДЭПД нередко отмечается при генетических формах эпилепсии и может свидетельствовать о врожденном нарушении процессов созревания мозга [2]. При нейровизуализации во всех случаях отсутствуют значимые структурные изменения в мозге.

Мутации в генах *CDKL5* и *ARX* — известная причина эпилепсии с ранним дебютом и тяжелой умственной отсталостью у детей обоих полов. При этом в литературе большинство случаев мутации *ARX*, ассоциированной с различными фенотипами, описаны у мальчиков, а большинство случаев мутации в гене *CDKL5* — у девочек [16, 23]. Клинические проявления обеих мутаций характеризуются развитием эпилепсии с ранним дебютом, тяжелой задержкой психомоторного развития, отсутствием речи, стереотипными движениями в руках [16]. Следовательно, теоретически, мутации в этих генах могут быть ответственны за развитие эпилепсии и задержку психомоторного развития у 1-й пациентки. Однако клиническая картина у данной пациентки с наличием фебрильно-провоцируемых длительных гемиклонических приступов, первоначально нормальные результаты ЭЭГ-исследования и пол пациентки

в большей степени свидетельствуют в пользу мутации *CDKL5* как основного этиологического фактора.

Согласно данным литературы, для возникновения фенотипических изменений, в отличие от генов *MECP2* и *FMR1*, недостаточно изолированной мутации гена *ARX* (дупликации). Так, С. Роровісі и соавт. (2014) представили описание 4 мужчин с дупликацией в гене *ARX*, причем 2 из них обладали сохранным интеллектом. Авторы пришли к выводу о том, что, вероятно, для фенотипического проявления заболевания необходимо наличие мутации в гене *ARX* совместно с другой, еще не идентифицированной хромосомной или генной аномалией [21].

Клиническая картина у пациентов Е. О. и А. Б. четко отражает описанный в литературе половой диморфизм [29] с более тяжелым течением заболевания у пациентов мужского пола. Эпилепсия у обоих пациентов протекает тяжело, однако у пациента А. Б. значительно более выражена задержка психомоторного развития, наблюдается диффузное нарушение тонуса по типу гипотонии, тяжелее выражены двигательные нарушения. У пациентки Е. О. наблюдаются только стереотипные движения в руках и ногах, а у пациента А. Б. — хореоатетоз и дистонические атаки.

Двигательные нарушения описаны при нескольких мутациях в гене *ARX* — например, дистония в руках при синдроме Партингтона, обусловленном экспансией II полиаланинового тракта, дистонический статус у 3 из 6 мальчиков с синдромом инфантильных спазмов и экспансиями в I полиаланиновом тракте [11] и легкая дистония в семейных случаях с синдромной и несиндромной X-сцепленной умственной отсталостью, вызванной частой мутацией 24-bp во II полиаланиновом тракте [13, 20, 25]. G.M. Mirzaa и соавт. (2013) описали 4 пациентов с двигательными нарушениями вследствие экспансии I полиаланинового тракта гена *ARX*: 2 пациентов с хореоатетозом и дискинезиями, 1 пациента со спонтанными движениями в руках и 1 пациента с впервые описанной при мутации в данном гене пароксизмальной вегетативной нестабильностью и дистонией (PAID-синдромом) [16].

Также обращает на себя внимание наличие описанной в статье миссенс-мутации у матери пациента А. Б., которая не страдает эпилепсией и имеет нормальный интеллект. В то же время девочка с такой же мутацией в гетерозиготном состоянии страдает эпилепсией и задержкой психомоторного развития. Данные результаты подтверждают описанную в литературе значительную внутри- и межсемейную плеiotропию мутаций в гене *ARX* [23]. Это также может быть связано с тем, что, как полагают ученые, инактивация X-хромосомы у млекопитающих имеет случайный характер [8].

Таким образом, описанные случаи расширяют клинический спектр проявлений мутаций в гене *ARX*.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д. Генетика эпилепсии: зачем и как обследовать детей с эпилепсией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;(спецвыпуск 1):4–8. [Belousova E.D. Genetics of epilepsy: why and how to examine children with epilepsy. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2014;(special issue 1):4–8. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 3-е изд. М.: ООО «Системные решения», 2014. С. 353–364. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. 3rd edn. Moscow: Systemnye Resheniya LLC, 2014. Pp. 353–364. (In Russ.)].
3. Холин А.А., Мухин К.Ю. Ранняя (неонатальная) миоклоническая энцефалопатия. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. 680 с. [Kholin A.A., Mukhin K.Yu. Early (neonatal) myoclonic encephalopathy. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes of children. Moscow: ArtService LTD, 2011. 680 p. (In Russ.)].
4. Bienvenu T., Poirier K., Friocourt G. et al. *ARX*, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. Hum Mol Genet 2002;11(8):981–91. PMID: 11971879.
5. Colasante G., Sessa A., Crispi S. et al. *ARX* acts as a regional key selector gene in the ventral telencephalon mainly through its transcriptional repression activity. Dev Biol 2009;334(1):59–71. DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.07.014.
6. Curie A., Nazir T., Brun A. et al. The c.429_452 duplication of the *ARX* gene: a unique developmental-model of limb kinetic apraxia. Orphanet J Rare Dis 2014;9:25. DOI: 10.1186/1750-1172-9-25.
7. Ekşioğlu Y.Z., Pong A.W., Takeoka M. A novel mutation in the aristaless domain of the *ARX* gene leads to Ohtahara syndrome, global developmental delay and ambiguous genitalia in males and neuropsychiatric disorders in females. Epilepsia 2011;52(5):984–92. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.02980.x.
8. Escamilla-Del-Arenal M., da Rocha S.T., Heard E. Evolutionary diversity and developmental regulation of X-chromosome inactivation. Hum Genet 2011;130(2):307–27. DOI: 10.1007/s00439-011-1029-2.
9. Fulp C.T., Cho G., Marsh E.D. et al. Identification of *ARX* transcriptional targets in the developing basal forebrain. Hum Mol Genet 2008;17(23):3740–60. DOI: 10.1093/hmg/ddn271.
10. Gecz J., Cloosterman D., Partington M. *ARX*: a gene for all seasons. Curr Opin Genet Dev 2006;16(3):308–16. DOI: 10.1016/j.gde.2006.04.003.
11. Guerrini R., Moro F., Kato M. et al. Expansion of the first PolyA tract of *ARX* causes infantile spasms and status dystonicus. Neurology 2007;69(5):427–33. DOI: 10.1212/01.wnl.0000266594.16202.c1.
12. Hartmann H., Uyanik G., Gross C. et al. Agenesis of the corpus callosum, abnormal genitalia and intractable epilepsy due to a novel familial mutation in the Aristaless-related homeobox gene. Neuropediatrics 2004;35(3):157–60. DOI: 10.1055/s-2004-817919.
13. Kato M., Das S., Petras K. et al. Mutations of *ARX* are associated with striking pleiotropy and consistent genotype–phenotype correlation. Hum Mutat 2004;23(2):147–59. DOI: 10.1002/humu.10310.
14. Kitamura K., Yanazawa M., Sugiyama N. et al. Mutation of *ARX* causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. Nat Genet 2002;32(3):359–69. DOI: 10.1038/ng1009.
15. Kwong A.K., Ho A.C., Fung C.W., Wong V.C. Analysis of mutations in 7 genes associated with neuronal excitability and synaptic transmission in a cohort of children with non-syndromic infantile epileptic encephalopathy. PLoS One 2015;10(5):e0126446. DOI: 10.1371/journal.pone.0126446.
16. Mirzaa G.M., Paciorkowski A.R., Marsh E.D. et al. *CDKL5* and *ARX* mutations in males with early-onset epileptic encephalopathy. Pediatr Neurol 2013;48(5):367–77. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.030.
17. Miura H., Yanazawa M., Kato K., Kitamura K. Expression of a novel Aristaless-related homeobox gene *ARX* in the vertebrate telencephalon, diencephalon and floor plate. Mech Dev 1997;65(1–2):99–109. PMID: 9256348.
18. Oegema R., Maat-Kievit A., Lequin M.H. et al. Asymmetric polymicrogyria and periventricular nodular heterotopia due to mutation in *ARX*. Am J Med Genet A 2012;158A(6):1472–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.35365.
19. Olivetti P.R., Noebels J.L. Interneuron, interrupted: molecular pathogenesis of *ARX* mutations and X-linked infantile spasms. Curr Opin Neurobiol 2012;22(5):859–65. DOI: 10.1016/j.conb.2012.04.006.
20. Partington M.W., Turner G., Boyle J., Gecz J. Three new families with X-linked mental retardation caused by the 428–451dup(24bp) mutation in *ARX*. Clin Genet 2004;66(1):39–45. DOI: 10.1111/j.0009-9163.2004.00268.x.
21. Popovici C., Busa T., Boute O. et al. Whole *ARX* gene duplication is compatible with normal intellectual development. Am J Med Genet A 2014;164A(9):2324–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.36564.
22. Sherr E.H. The *ARX* story (epilepsy, mental retardation, autism and cerebral malformations): one gene leads to many phenotypes. Curr Opin Pediatr 2003;15(6):567–71. PMID: 14631200.
23. Shoubbridge C., Fullston T., Gecz J. *ARX* spectrum disorders: making inroads into the molecular pathology. Hum Mutat 2010;31(8):889–900. DOI: 10.1002/humu.21288.
24. Strømme P., Mangelsdorf M.E., Scheffer I.E., Gecz J. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in Aristaless-related homeobox gene, *ARX*. Brain Dev 2002;24(5):266–8. PMID: 12142061.
25. Strømme P., Mangelsdorf M.E., Shaw M.A. et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy. Nat Genet 2002;30(4):441–5. DOI: 10.1038/ng862.
26. Sunnen C.N., Simonet J.C., Marsh E.D., Golden J.A. *ARX* is required for specification of the zona incerta and reticular nucleus of the thalamus. J Neuropathol Exp Neurol 2014;73(3):253–61. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000048.
27. Uyanik G., Aigner L., Martin P. et al. *ARX* mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. Neurology 2003;61(2):232–5. PMID: 12874405.
28. Vogt D., Hunt R.F., Mandal S. et al. *Lhx6* directly regulates *ARX* and *CXCR7* to determine cortical interneuron fate and laminar position. Neuron 2014;82(2):350–64. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.030.
29. Wallerstein R., Sugalski R., Cohn L. et al. Expansion of the *ARX* spectrum. Clin Neurol Neurosurg 2008;110(6):631–4. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.03.007.
30. Yue W., Cheng W., Liu Z. et al. Genome-wide DNA methylation analysis in obsessive-compulsive disorder patients. Sci Rep 2016;6:31333. DOI: 10.1038/srep31333.

Статья поступила: 30.04.2017. Принята в печать: 5.09.2017

Article received: 30.04.2017. Accepted for publication: 5.09.2017

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» № 2/2017, стр. 61:

1-й вопрос — ответ 10;

2-й вопрос — ответ 1;

3-й вопрос — ответ 1;

4-й вопрос — ответ 7;

5-й вопрос — ответ 1;

6-й вопрос — ответ 1.

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 из перечисленных клинических синдромов могут быть связаны с мутацией в гене *ARX*?

1. Х-сцепленная лиссэнцефалия с агенезией мозолистого тела.
2. Гидранэнцефалия с аномальным строением половых органов.
3. Синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)).
4. Синдром Веста (Х-сцепленные инфантильные спазмы с умственной отсталостью).
5. Х-сцепленная миоклоническая эпилепсия со спастичностью и умственной отсталостью.
6. Синдром Партингтона (умственная отсталость, атаксия и дистония).
7. Синдром Прауда (вторичная микроцефалия, умственная отсталость, агенезия мозолистого тела и характерный лицевой дисморфизм).
8. Обсессивно-компульсивное расстройство.
9. Х-сцепленная умственная отсталость и аутизм.
10. Кинетическая (динамическая) апраксия.
11. Роландическая эпилепсия.
12. Юношеская миоклоническая эпилепсия.
13. Юношеская абсансная эпилепсия.
14. Синдром Драве.
15. Все перечисленные синдромы.
16. Верны все, кроме 11.
17. Верны все, кроме 12, 13.
18. Верны все, кроме 11–14.

II. Какие из перечисленных клинических синдромов, связанных с мутацией в гене *ARX*, встречаются наиболее часто?

1. Гидранэнцефалия с аномальным строением половых органов.
2. Синдром Отахара (ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия с супрессивно-взрывным паттерном на ЭЭГ).

3. Синдром Веста (Х-сцепленные инфантильные спазмы с умственной отсталостью).

5. Х-сцепленная миоклоническая эпилепсия со спастичностью и умственной отсталостью.

4. Синдром Партингтона (умственная отсталость, атаксия и дистония).

5. Синдром Прауда (вторичная микроцефалия, умственная отсталость, агенезия мозолистого тела и характерный лицевой дисморфизм).

6. Обсессивно-компульсивное расстройство.

7. Все перечисленные синдромы.

8. Верны 2 и 3.

9. Верны 4 и 5.

III. Большинство случаев клинических синдромов, связанных с мутацией *ARX*, описаны:

1. У мальчиков.

2. У девочек.

IV. Большинство случаев клинических синдромов, связанных с мутацией *CDKL5*, описаны:

1. У мальчиков.

2. У девочек.

V. К какой группе заболеваний относится болезнь Фабри?

1. Инфекционные.

2. Пороки развития.

3. Посттравматические.

4. Последствия гипоксически-ишемического поражения.

5. Наследственные метаболические (болезни накопления).

VI. Тип наследования болезни Фабри:

1. Аутосомно-доминантный.

2. Аутосомно-рецессивный.

3. Х-сцепленный рецессивный.

4. Х-сцепленный доминантный.

