

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Неврология в России: реальность
и стремление к идеалу*

*Клинико-генетические
особенности пациентов с ранней
эпилептической энцефалопатией
2-го типа, обусловленной
мутациями в гене CDKL5*

*Актуальные вопросы
безопасности и переносимости
антиэпилептической терапии:
акцент на применение препаратов
вальпроевой кислоты*

*Органические психические
расстройства у детей и подростков,
перенесших онкогематологическое
заболевание*

ТОМ 14

№

3

2 0 1 9



<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

www.rjcn.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 14
№ 3
2 0 1 9

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 Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.С. Останкова

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

Руководитель проекта
И.В. Гапонова, +7 (925) 159-90-76,
+7 (977) 702-06-80,
i.gaponova@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.
2019. Том 14. № 3. 1–60.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «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 ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ 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 ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

VOL. 14
N^o 3
2019

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. Pylaeva
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

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

Proofreader **T.N. Pomiluyko**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.S. Ostankova**

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

Project Manager
I.V. Gaponova, +7 (925) 159-90-76,
+7 (977) 702-06-80,
i.gaponova@abvpress.ru

*The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies and Mass
Media (PI No. FS 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.
2019. Volume 14. № 3. 1–60.

© PH "ABV-Press", 2019

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC

2000 copies

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)

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 University 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 National Medical Research Center of Children's Health (Moscow, Russia)

Prusakov Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the 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)

Karlovl 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 Olivier, 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

ОТ РЕДАКЦИИ

А.С. Петрухин

Неврология в России: реальность и стремление к идеалу 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О.А. Суетина

Органические психические расстройства у детей и подростков, перенесших
онкогематологическое заболевание 11

*А. Г. Притыко, Н. В. Чебаненко, В. П. Зыков, П. Л. Соколов,
Е. А. Букреева, Т. А. Седненкова, Е. Ю. Сергеенко*

Опыт применения проприоцептивного моделирования ходьбы у детей
раннего возраста с двигательными расстройствами. 16

*Е.Л. Дадали, И.А. Акимова, Ф.А. Коновалов, П.А. Шаталов, А.Ю. Красненко,
В.В. Стрельников, М.А. Амплеева*

Клинико-генетические особенности пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией 2-го типа,
обусловленной мутациями в гене *CDKL5*. 28

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии:
акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы). 43

CONTENTS

EDITORIAL

A.S. Petrukhin

Neurology in Russia: reality and the pursuit of ideal 7

ORIGINAL REPORTS

O.A. Suetina

Organic mental disorders in children and adolescents with a history of blood cancer 11

*A. G. Prityko, N. V. Chebanenko, V. P. Zykov, P. L. Sokolov, E. A. Bukreeva,
T. A. Sednenkova, E. Yu. Sergeenko*

Experience of application of proprioceptive modeling of walking in children
of early age with motor disorders 16

*E.L. Dadali, I.A. Akimova, F.A. Konovalov, P.A. Shatalov, A. Yu. Krasnenko,
V.V. Strelnikov, M.A. Ampleeva*

Clinical and genetic characteristics of patients with type 2 early infantile
epileptic encephalopathy caused by *CDKL5* gene mutations 28

REVIEWS AND LECTURES

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

Safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproates (literature review). 37

Неврология в России: реальность и стремление к идеалу

А.С. Петрухин

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

Контакты: Андрей Сергеевич Петрухин info@epiclinic.ru

Всем известно и стало уже штампом определение «Мозг человека — высшее достижение биологической эволюции». Из данного определения понятно, что это высшее достижение всего живого на Земле должно изучаться самыми высококвалифицированными специалистами как в условиях его физиологического состояния, так и в условиях патологии. Однако необходимо отметить, что интенсивность изучения мозга именно в нашей стране, бывшей в лидерах в этой сфере науки в начале и до середины XX века, в конце XX века снизилась и в XXI веке упала до очень низкого уровня, тогда как за рубежом конец XX века стал десятилетием нейронаук. Именно за эти последние 10 лет произошли бурные преобразования в неврологии. И наука, базировавшаяся на детальном изучении анатомии, а также строения и функционирования нейронов и рефлекторном принципе функционирования нервной системы, впервые сформулированном русскими учеными И.М. Сеченовым, И.П. Павловым и В.М. Бехтеревым, получила свое дальнейшее развитие в направлении детальное изучения метаболизма и его генетического контроля уже на молекулярном уровне. Об интенсивности научных исследований свидетельствует тот факт, что на изучение описательной анатомии человечество потратило 400 лет, на исследование клеточного строения и рефлекторного принципа функционирования нервной системы — 100 лет, а изучение молекулярного уровня стремительно развивается в течение последних 25 лет. Благодаря успехам генетики в настоящее время пересмотрены многие принципы классификации болезней нервной системы, стала возможной точная диагностика заболеваний на основе изучения молекулярных механизмов их развития. В настоящее время клиницисту недостаточно привести только шифр заболевания по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, необходимо также указать шифр из каталога OMIM (каталог менделирующих признаков человека, задуманный выдающимся русским неврологом-клиницистом С.Н. Давиденковым и реализованный, как это часто бывает, американским ученым В. Маккьюсом) в том случае, если заболевание имеет наследственную природу. Ежегодно этот каталог пополняется новыми нозологическими формами, их уже более 500, а, как известно (но, к сожалению, не всем),

неврология как клиническая дисциплина включает более 2500 нозологических форм как наследственных, так и ненаследственных (например, инфекционных) заболеваний, а также заболеваний аутоиммунного характера, при которых роль наследственного компонента еще недостаточно установлена, но имеет место. И все это многообразие клиницист-невролог должен знать пусть не в деталях, но хотя бы в общих чертах, чтобы заподозрить патологию и направить пациента к нужным специалистам, которые смогут уточнить, достоверно изучить клинику и патогенез заболевания и назначить нужное и эффективное лечение. Необходимо отметить, что заболевания мозга, особенно наследственные, по отдельности встречаются с небольшой частотой, но в совокупности они составляют чуть менее четверти всех нозологических форм, а некоторые столь редки, что шанс очного знакомства с ними невелик даже у врача с большим стажем. Тем не менее каждый практикующий врач должен знать, что такие формы существуют. Таким образом, главная проблема неврологии в нашей стране заключается в качественной подготовке врачей-неврологов!

По числу неврологов мы намного опережаем европейские страны и страны североамериканского континента. Однако это не отражается на эффективности работы, о чем свидетельствует, например, тот факт, что по количеству инсультов мы находимся на уровне Южно-Африканской Республики. Попытки приблизиться по показателям выживаемости после инсульта или показателям Индекса человеческого развития к развитым странам с высоким качеством жизни пока не увенчались успехом. Несмотря на значительное продвижение в организации неврологической помощи по сравнению с Советским Союзом, в нашей медицине по-прежнему существуют проблемы, возникшие еще в советские времена. В частности, сказываются последствия неудачных реформ в здравоохранении, приведшие к практически полному исчезновению среднего медицинского персонала. Кроме того, сказывается и недостаточная квалификация врачей, когда пытаются победить «не умением, а числом», перефразируя известное изречение А.В. Суворова.

О том, что в квалификации врачей мы уступаем развитым странам, свидетельствует и тот факт, что отечественных публикаций, поданных в журналы

от практических врачей, значительно меньше западноевропейских, хотя большинство новых синдромов, открытых в мире, было впервые изучено и описано именно практическими врачами. Почему это происходит? Корни этого явления прежде всего в образовании. Так, количество часов, выделенных на изучение неврологии в высшей школе, неуклонно сокращается. Более того, эксперименты с учебной программой привели к тому, что студенты медицинских вузов не могут не только детально изучить топическую диагностику и клинику нервных болезней, но даже узнать о существовании многих видов заболеваний. Приведу яркий пример: в Военно-медицинской академии до революции и до середины XX века неврология изучалась в течение 160 ч, а затем, начиная с последнего десятилетия XX века, количество часов неуклонно сокращалось. А в настоящее время, несмотря на колоссальный научный прогресс в этой дисциплине, количество практических занятий сократилось на треть! Такая же ситуация во многих других медицинских вузах, а в некоторых университетах пошла еще дальше, объединив кафедру неврологии с кафедрой психиатрии или глазных болезней. Да что далеко ходить — в нашем университете в 2010 г. пытались объединить кафедру неврологии педиатрического факультета с кафедрой стоматологии. К счастью, эта попытка не увенчалась успехом.

Уступая по количеству часов в программе преподавания этой дисциплины западноевропейским и североамериканским высшим учебным заведениям, мы пытались восполнить этот пробел на занятиях научно-студенческих кружков. Однако до сих пор сказывается слабая подготовка и по медицинской генетике — результат гонений на эту науку с 30-х по 60-е годы XX века, и это отставание мы до сих пор не можем преодолеть. Может быть, это и правильно, что преподавание медицинской генетики передали на кафедру неврологии, поскольку до 70 % нозологических форм неврологических заболеваний имеют наследственную природу. Однако преподавание этой дисциплины ограничено буквально мизерным количеством часов, да и преподавать на старших курсах нужно не медицинскую, а клиническую генетику. Более того, студенты медицинских вузов весьма неохотно изучают неврологию: эта наука для них непонятна, они часто ссылаются на мудреную терминологию, оправдываясь тем, что неврология им не нужна, что они выберут другую специальность — и вот с такими неполными знаниями они и получают диплом врача.

Ниже приводится программа по неврологии с указанием часов, выделенных на изучение отдельных тем:

- Модуль 1. Медицинский менеджмент и медицинское право (1,5 ч);
- Модуль 2. Общие методы обследования неврологических больных (2 ч);

- 2.1. Лабораторные методы исследования в диагностике неврологических заболеваний (1 ч);
- 2.2. Инструментальные и аппаратные методы диагностики в неврологической клинике (1 ч);
- Модуль 3. Топическая диагностика нервной системы (18 ч):
 - 3.1. Нейрофизиологические и нейрохимические основы неврологической патологии (2 ч);
 - 3.2. Методика обследования больных с патологией нервной системы (3 ч);
 - 3.3. Чувствительность. Виды и типы расстройств чувствительности. Боль. Мозжечок. Экстрапирамидная система (1,5 ч);
 - 3.4. Система произвольных движений и их расстройства (6 ч);
 - 3.5. Черепно-мозговая иннервация (2,5 ч);
 - 3.6. Вегетативная нервная система. Надсегментарный и сегментарный отдел (3,5 ч);
 - 3.7. Периферическая нервная система (3 ч);
 - 3.8. Цитоархитектоника коры больших полушарий головного мозга (2 ч);
- Модуль 4. Частные неврологические синдромы (25 ч):
 - 4.1. Нарушения сознания (5,5 ч);
 - 4.2. Отек мозга. Общемозговой и менингеальный синдромы (3,5 ч);
 - 4.3. Болевые синдромы в неврологии (3,5 ч);
 - 4.4. Синдромы поражения мозгового ствола. Бульбарные и псевдобульбарные параличи (5,5 ч);
 - 4.5. Синдромы поражения спинного мозга и периферической нервной системы (3,5 ч);
 - 4.6. Смерть мозга (3,5 ч);
 - 4.7. Синдром Гийена—Барре (3,5 ч);
 - 4.8. Ятрогенные синдромы и отравления как неотложные состояния (3,5 ч);
- Модуль 5. Частные нозологические формы (26 ч):
 - 5.1. Сосудистые заболевания нервной системы (5,5 ч);
 - 5.2. Пароксизмальные расстройства (4 ч);
 - 5.3. Инфекции нервной системы (7,5 ч);
 - 5.4. Наследственно-дегенеративные заболевания (1,5 ч);
 - 5.5. Травмы центральной и периферической нервной системы (4 ч);
 - 5.6. Тестовый контроль. Экзамен (4 ч).

Обратите внимание: на изучение нейрофизиологии выделяется всего 2 ч! А ведь наша страна в XX веке была лидером в ее изучении, но в России нет специальности «клинический нейрофизиолог». На изучение нейродегенеративных болезней отведено всего 1,5 ч, а ведь среди этих заболеваний выделено более 500 форм нейрометаболических расстройств.

Далее для тех, кто выбрал неврологию своей профессией, имеется клиническая ординатура. Длится она

всего 2 года, за которые будущий специалист должен изучить топическую диагностику и те самые 2500 нозологических форм неврологических заболеваний. После окончания ординатуры неврологи работают в поликлинике и стационарах, проходя циклы усовершенствования 1 раз в 5 лет. В постдипломной подготовке врачей-неврологов в настоящее время предусмотрено 144 ч для сертификационного цикла, и такая норма будет сохраняться до 2021 г., количество часов закреплено нормативными документами. Ранее, а именно до 2016 г., на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета сертификационный цикл составлял 360 ч!

Существуют и дистанционные формы обучения с привлечением ведущих специалистов как нашей страны, так и из-за рубежа. С 2021 г. предусматривается другая модель — постоянное непрерывное медицинское образование: каждый врач будет составлять портфолио, по которому будет проводиться аттестация специалистов. Портфолио будет составлять 36 ч очного обучения + 14 ч за посещение медицинских конференций и до 18 ч электронного обучения (так называемый электронно-образовательный модуль).

Сравним с образованием и преподаванием медицины во Франции:

1. Вначале по получении среднего образования по большому конкурсу отбираются будущие студенты на 1-й год обучения медицине (1-й курс по-нашему), причем могут конкурировать только те абитуриенты, которые получили достойные баллы по окончании школы.

2. После 1-го года обучения (которое включает только теорию) происходит большое отсеивание по результатам опять же конкурса. Это очень ответственный момент! Остается только половина студентов, которые могут дальше идти учиться на последующие курсы.

3. Со 2-го курса одновременно с изучением теории начинается практика в клинике. Ежедневно каждый студент до или после лекций приходит в клинику и обучается на практике у кровати больного: семиология, обследование, аускультация и пр. Контролируют студента интерны и заведующие отделениями. Каждые 2–3 нед студент сдает своего рода тест на знания и умения (мы заимствовали иностранный термин «компетенции»). Все оценки и отметки о качествах, знаниях и поведении студента выставляются в дневнике, который он сдает в университет, чтобы получить допуск к экзамену (пропуски, небрежность в одежде и пр. тоже отмечаются). Также со 2-го по 6-й курс он берет дежурства. Дежурства во всех отделениях, особенно на скорой помощи, обязательны!

4. По истечении 6 лет студент проходит наиболее ответственный конкурс по балльной системе, который длится 2 дня — окончание медицинского вуза и поступление в интернатуру. Отсеивается половина студентов. Прошедшие студенты в зависимости от количества баллов идут в более или менее престижные

клиники или специальности в интернатуру (длительность обучения составляет от 4 до 5 лет, что зависит от специальности). Врач-интерн берет на себя основную нагрузку в отделении, включая консультации и дежурства.

5. По окончании интернатуры защищается диссертация (обязательно) и выдается диплом, дающий право практиковать медицину, в том числе в частной сфере. Итого проходит 10–11 лет с момента поступления на 1-й курс университета.

6. При желании специализироваться, например, по неврологии, необходимо пройти 2 года обучения (теория и как минимум 6 мес практики) и сдать 2 экзамена, 1 раз в год, а также защитить диплом. Отсеивается половина! Чтобы выбрать детскую неврологию, нужно сначала пройти интернатуру по педиатрии и в конце 3-го года начинать специализироваться... в течение 2 лет как минимум. Чтобы стать взрослым неврологом, нужно также начинать интернатуру по терапии, по общей медицине и далее несколько лет специализироваться.

7. Продолженное обучение и публикации приветствуются, особенно в университетских клиниках и для тех, кто планирует карьерный рост. Выступления на международных конгрессах, дополнительная специализация (ЭЭГ, УЗИ, психология и пр.) дают преимущества, но не сразу. Вообще молодые специалисты не сразу приобретают репутацию: даже если они блестяще себя показали ранее, им приходится долго и усердно доказывать свои способности на протяжении долгих лет, и только после 40 лет или позднее они могут получить признание (иногда это быстрее происходит за границей, чем у них на родине, во Франции).

В заключение, учитывая вышесказанное, хочу выразить свое личное мнение врача и преподавателя с полувековым стажем: все попытки регулирования процесса преподавания на протяжении многих лет приводили к еще худшему результату. Это касается не только высшей школы, но и средней, а именно оттуда мы получаем абитуриентов. Маленький пример: в России до начала XX века в гимназии (только окончившие гимназию могли поступить в университет) изучали 2 «мертвых» языка: латынь и греческий (гимназисты могли свободно читать книги на греческом), а также 1 иностранный язык, обычно французский, которым настолько свободно владели, что, например, Л.Н. Толстой треть романа «Война и мир» написал на французском. Поэтому и писатели русские были известны и почитаемы во всем мире. Благодаря полученным знаниям в гимназии или нормальной школе, а затем в университетах и технических училищах русские ученые изучили строение атомного ядра, освоили атомную энергию, создали авиацию и работали в космическом пространстве. Сейчас же школьники, несмотря на колоссальную часовую

нагрузку, не только иностранным языком не владеют, но и по-русски пишут с трудом. В процессы постдипломного преподавания постоянно вводятся так называемые «усовершенствования», внедряются иностранные термины и обозначения, смысл которых не всегда понятен и не имеет никакого влияния на качество: почему «модуль», а не «раздел», почему «компетенции», а не «знания и умения»? Механический перенос каких-то частных форм преподавания и контроля знаний в отечественную систему преподавания, введение ЕГЭ в средней школе и тестового контроля в высшей школе и постдипломном образовании, заменяя индивидуальный подход, учитывающий особенности личности будущего врача и специалиста, да еще и с всеобщим стремлением уложить весь клинический опыт в стандарты, неизбежно приведет к снижению качества врача-специалиста в первую очередь из-за отсутствия логического мышления. Приведу для подтверждения этих слов высказывание великого американского хирурга, пионера нейрохирургии Харви Кушинга: «Мы пытаемся стать стандартизированной страной, и, возможно, это не так и плохо, если мы уже смогли достигнуть индустриального прогресса. Однако стандартизация нашей системы образования может уничтожить индивидуальность, вновь отбрасывая нас назад. Человеческие качества, которые действительно ценятся в этом мире, ничем нельзя измерить, никакие тесты или экзамены не в состоянии оценить самое важное качество человека — его индивидуальность».

Кроме того, я думаю, сказывается еще и потеря волевых свойств, которые необходимы в работе врача. Многочисленные процессы по делам медиков, проводимые в сталинский период, не могли не сказаться на характере и подготовке врачей. Показателем является полное отсутствие описаний новых заболеваний советскими врачами после печально известной разгромной Павловской сессии Академии наук СССР. Обратите внимание, сейчас эта ситуация еще более усугубилась — наши врачи не только не описывают новые случаи и новые синдромы, но и не высказывают своего мнения по острым вопросам медицины, таким как проблема борьбы с болью, отсутствие важнейших медикаментов, в частности препаратов для купирования эпилептического статуса. На мой взгляд, действительные качества человека проявляются лишь в момент стрессовой ситуации, при ощущении груза ответственности. «Тогда с него слетает всякая шелуха, и он являет нам свое истинное лицо, способное удивить не только его самого, но и его учителей», — это было сказано Х. Кушингом еще в начале XX века. Сейчас же в постдипломном образовании царит настолько жесткий контроль над действиями врача, что ординаторам не разрешают описывать больного и вносить записи в историю болезни. А как же тогда

будущий специалист сможет излагать свои мысли? Это все равно что учащемуся консерватории не разрешать играть на фортепьяно, а только позволять смотреть, как играет профессор.

Также имеет место другая крайность, когда основное предпочтение отдается лекциям в уверенности, что это дает знания. По своему опыту скажу: основная цель лекции — осветить проблему, заинтересовать слушателей данной проблемой и наметить пути решения. По выражению советского физика Л.А. Арцимовича, «студент — это не урна, которую нужно заполнить, а факел, который нужно зажечь». Поэтому в процессе преподавания любой дисциплины необходимо разумное сочетание лекций, экспериментальной работы (которая в последние несколько десятилетий сошла на нет), практических занятий и семинаров, а главное, необходима самостоятельная работа с книгой и у постели больного — истинная, вековая традиция русского врача! Колоссальные нагрузки врача-невролога в поликлинике приводят к его эмоциональному выгоранию, отсутствию мотивации самостоятельно пополнять свои знания и работать с литературой. Именно поэтому так редко практические врачи публикуют свои наблюдения в научных журналах. На осмотр неврологического пациента отводится каких-то 15 мин, за которые врач не может не только обследовать больного, но и изучить его анамнез, а на осмысление и во все не остается времени. В результате все пациенты в глазах врача становятся на одно лицо, врач перестает выявлять различия и тонкости симптоматики. В итоге обедняется палитра заболеваний, и в статистике обозначаются зачастую вообще несуществующие нозологические формы, такие как, например, в детской неврологии: гипертензионно-гидроцефальный синдром, вегетососудистая дистония и сплошная гипердиагностика перинатальных повреждений мозга. Ведь еще Гюстав Флобер дал определение таланта: «Талант — это острая наблюдательность, бесконечное терпение и усилие воли».

По сути дела, следовало бы сказать, что закрытие интернатуры стало большой ошибкой. В интернатуре можно было подготовить врача по общим вопросам неврологии, топической диагностики, электрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования, после интернатуры врач с сертификатом специалиста мог быть допущен к больному для изучения частных вопросов неврологии, выполняя уже весь объем работы практикующего врача. Конечно же, и отбор кандидатов для интернатуры и ординатуры должен быть индивидуальным и конкурсным. После такой подготовки появилось бы больше высококвалифицированных врачей-неврологов, способных решать сложные задачи диагностики и лечения болезней, и пациенты не ходили бы по кругу, многократно осаждая различные медицинские учреждения.

Органические психические расстройства у детей и подростков, перенесших онкогематологическое заболевание

О.А. Суетина

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

Контакты: Оксана Анатольевна Суетина oksanaanatolevna@yandex.ru

Клиническим методом обследовали 60 детей и подростков, наблюдающихся в ремиссии онкогематологического заболевания в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. У всех пациентов выявлены органические расстройства сложного генеза и различной степени тяжести, в значительной степени обусловленные использованием агрессивных методов лечения (полихимиотерапия, высокодозная химиотерапия, краниальное облучение).

Ключевые слова: гемобластозы, дети и подростки, органические психические расстройства

Для цитирования: Суетина О.А. Органические психические расстройства у детей и подростков, перенесших онкогематологическое заболевание. Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):11–5.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-11-15

ORGANIC MENTAL DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH A HISTORY OF BLOOD CANCER

O.A. Suetina

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

We performed clinical examination of 60 children and adolescents in remission followed up in Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. All patients were found to have complex organic disorders of varying severity, primarily induced by aggressive methods of treatment (such as polychemotherapy, high-dose chemotherapy, and cranial irradiation).

Key words: hemoblastosis, children and adolescents, organic mental disorders

For citation: Suetina O.A. Organic mental disorders in children and adolescents with a history of blood cancer. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(3):11–5.

Введение

В последние годы значительно улучшилось лечение, а следовательно, и выживаемость детей с различными онкогематологическими заболеваниями. Современные протоколы, используемые в детской онкологии, позволяют вылечить до 70 % (а при некоторых видах патологии — до 90 %) детей, страдающих злокачественными новообразованиями кроветворной системы. Такая высокая результативность во многом связана с внедрением в практику агрессивных методов лечения (полихимиотерапии, высокодозной химиотерапии, сочетания краниального облучения и химиотерапии). Однако побочные эффекты данных методов лечения приводят к токсическому поражению центральной нервной системы [3, 7–12] с последующим частым возникновением как различных неврологических, так и непсихотических органических психических нарушений, которые являются одной из значимых причин снижения качества жизни

и сужения перспектив у уже излеченных пациентов. Несмотря на актуальность проблемы, исследования, касающиеся особенностей клинических проявлений органической психической патологии, сформировавшейся после тяжелой противоопухолевой терапии, у данной категории детей и подростков, остаются весьма немногочисленными. Внимание в современных отечественных работах [1, 2, 4–6] уделяется преимущественно аспектам социального функционирования переболевших.

В связи с вышесказанным представляется оправданным прицельное изучение органических психических нарушений у детей и подростков, находящихся в ремиссии онкологического заболевания.

Цель работы — выявить органические психические нарушения, связанные с негативными последствиями противоопухолевого лечения в детском и подростковом возрасте, и выработать возможные терапевтические подходы к их коррекции.

Материалы и методы

В работе использовались клинический, клинικο-катамнестический методы с привлечением данных из доступной медицинской документации, результатов инструментальных исследований (электроэнцефалография, ультразвуковая доплерография) и сведений, полученных от родителей пациентов. В исследование было включено 60 детей и подростков мужского ($n = 41$) и женского ($n = 19$) пола, переболевших различными формами гемобластозов (лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, острый лимфобластный и острый миелобластный лейкозы) в возрасте от 1 до 17 лет, на момент обследования находившихся в состоянии клинικο-гематологической ремиссии продолжительностью от 2 до 15 лет.

Результаты и обсуждение

Проведенный сотрудниками ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» 10-летний мониторинг психического состояния пациентов, наблюдающихся в Научно-исследовательском институте детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, показал, что те или иные нарушения нервно-психического функционирования отмечались практически у всех детей и подростков, находившихся в ремиссии онкогематологического заболевания. В частности, независимо от длительности ремиссии, у всех обследованных имели место органические расстройства разной степени выраженности, развившиеся вследствие проведенной противоопухолевой терапии. По степени тяжести их можно было разделить на 2 группы: легкие **непсихотические органические расстройства**, соответствующие категориям F06.6, F06.7, F06.8 по МКБ-10, выявлявшиеся у большинства больных ($n = 46$), и реже ($n = 14$) обнаруживавшиеся более тяжелые **органические расстройства личности и поведения** (категория F07.0 по МКБ-10).

При рассмотрении динамики органического заболевания: начало формирования органического расстройства вне зависимости от степени тяжести синдрома начиналось с **астенического симптомокомплекса**, который у больных с гемобластозами выявлялся уже в дебюте онкологического заболевания и во многом определялся физической астенией, усугубляясь по мере разворачивания злокачественного процесса. В процессе специфического лечения, включавшего применение гормонов (кортикостероиды), химиотерапевтических препаратов (антиметаболиты (метотрексат), алкилирующее вещество циклофосфан, алкалоид растительного происхождения винкристин, фермент L) и лучевой терапии (в том числе краниального облучения), наблюдалась постепенная редукция симптомов физической астении (слабости,

утомляемости, повышенной потребности в сне и отдыхе). По мере становления ремиссии гемобластоза на первый план в клинической картине выступали признаки психической астении (трудности концентрации внимания, усталость после непродолжительного интеллектуального напряжения, явления раздражительной слабости, истощаемость), указывающие на формирование органической недостаточности.

Катамнестическое обследование больных показало, что данная симптоматика сохранялась в течение нескольких лет и после окончания лечения: уменьшалась выносливость, отмечались рассеянность, трудности запоминания, школьники нуждались в щадящем режиме обучения. Таким образом, спустя 2–3 года после окончания специфического противоопухолевого лечения выявлялось сформированное резидуальное **непсихотическое органическое расстройство**, характеризующееся у большинства больных ($n = 46$) симптоматикой легкой органической недостаточности: стойкими цефалгиями на фоне физического и психического напряжения; вестибулопатией с появлением головокружения и плохой переносимостью поездок в транспорте; дисфункцией вегетативных мозговых центров с недостаточностью терморегуляции, плохой переносимостью жары, духоты, явлениями вегетососудистой дистонии; метеозависимостью; эмоциональной лабильностью, несдержанностью в проявлении эмоций. Также выявлялись легкие когнитивные нарушения (в основном трудности концентрации внимания и запоминания), гиперестезия к запахам, громким звукам. В дальнейшем в течение нескольких лет (в среднем 4,4 года) клиническим проявлениям резидуально-органических нарушений в большей степени было свойственно волнообразное течение, проявлявшееся в усилении выраженности симптоматики на фоне каких-либо провоцирующих факторов (эмоциональные и физические нагрузки, погодные условия). После проводимого лечения самочувствие больных улучшалось, но не доходило до практического выздоровления. При этом в периоды декомпенсации не появлялось новых симптомов, а происходило учащение и усиление интенсивности уже имеющихся (нарастание астенизации, раздражительности, более выраженные нарушения сна, усиление и учащение головных болей). В дальнейшем наблюдалось регрессивное течение органического расстройства с постепенной редукцией психопатологической составляющей резидуально-органического синдрома. При создании щадящих условий школьники продолжали обучаться по программе массовой школы без существенного снижения успеваемости, а по мере смягчения органического синдрома возобновляли обучение на общих основаниях. Через 5–10 лет после окончания специфического противоопухолевого лечения резидуально-органические проявления нередко

были минимальными и практически не нарушали социального функционирования. Социальная активность пациентов сохранялась на приемлемом уровне, они охотно участвовали в общих школьных мероприятиях, общались с одноклассниками вне школы. Следует отметить, что пациенты с негрубыми, но относительно стойкими проявлениями органического расстройства были отнесены к компетенции психиатра с известной долей условности, так как не страдали собственно психическим заболеванием и могли получать необходимую лечебную помощь у невролога.

В тех случаях, когда имело место сочетание нескольких повреждающих факторов (14 пациентов) — нейротоксического воздействия химиотерапевтического лечения, краниального облучения у больных с изначально имеющейся резидуально-органической недостаточностью (в связи с перинатальной патологией, черепно-мозговой травмой или последствиями общего наркоза), — проявления сформировавшегося после специфического противоопухолевого лечения органического психического расстройства были более выраженными, относились к типу **психоорганических**, и полной редукции расстройств не наступало. У 11 из 14 пациентов этой группы отмечались нарушения интеллекта (пограничная интеллектуальная недостаточность), так как этап агрессивного противоопухолевого лечения приходился на возраст до 3 лет, выделяемый многими авторами как наиболее уязвимый к неблагоприятным воздействиям. Наряду с обязательными клиническими составляющими психоорганического синдрома (снижением памяти, ослаблением продуктивности интеллектуальной деятельности и изменением аффективности с неустойчивостью и лабильностью эмоций, повышенной возбудимостью) у этих пациентов отмечались поведенческие расстройства, эпилептические приступы (у 2 пациентов), выраженные нарушения ликвородинамики (частые упорные головные боли, метеозависимость, головокружения — 14 случаев).

Обращают на себя внимание определенные возрастные особенности проявлений формирующегося психоорганического синдрома. До 4–5 лет состояние пациентов характеризовалось преимущественно признаками задержки психоречевого развития (замедление темпов становления речи, снижение уровня речевой активности). Их отличали бедность словарного запаса, снижение объема общих знаний, трудности при запоминании нового материала, пассивность, низкий темп работы. Эмоциональная сфера характеризовалась обеднением, «вялостью» эмоциональных проявлений по отношению к матери и другим близким, снижением интереса к окружающим, ослаблением потребности в новых впечатлениях, замедлялся темп формирования коммуникативно-познавательной активности, новых видов деятельности.

Характерными являлись суетливость, впечатлительность, поверхностный сон. К дошкольному периоду наблюдалась частичная компенсация признаков задержки психического развития. В проявлениях психоорганического синдрома на первый план выступали эмоционально-волевые и двигательные расстройства: повышенная аффективная возбудимость, раздражительность, назойливость, быстрая пресыщаемость, частая смена настроения, двигательная расторможенность. Уровень развития познавательной деятельности и речи оказывался более низким по сравнению с нормой. Наряду с этим отмечалась незрелость сложных форм поведения, целенаправленной деятельности на фоне быстрой истощаемости, нарушенной работоспособности. С началом обучения в школе клинические проявления психоорганического синдрома становились более выраженными, разнообразными. Когнитивные нарушения характеризовались неустойчивостью внимания, памяти, инертностью психических процессов, их замедленностью и пониженной переключаемостью. Стойкие астенические расстройства в виде повышенной физической и психической истощаемости, явлений раздражительной слабости, гиперестезии, аффективной лабильности сочетались с аффективной возбудимостью, раздражительностью, «взрывчатостью», агрессивностью. Обращали на себя внимание импульсивность, слабое чувство дистанции, недостаточная самокритичность таких пациентов. Уже в младших классах возникали серьезные трудности в усвоении школьной программы, в связи с чем во многих случаях требовалось создание специальных условий обучения, индивидуального подхода и облегчения школьной программы. Все дети данной группы нуждались в динамическом наблюдении и лечении у невролога и психиатра.

Своевременное введение адекватной медикаментозной курсовой терапии, направленной на коррекцию органических нарушений у онкологических пациентов, затруднялось наличием у них связанных с основным заболеванием противопоказаний к применению ноотропных и витаминных препаратов. В таких случаях приходилось ограничиваться назначением мочегонных средств (диакарб), сосудистых препаратов (кавинтон, глиатилин), использовались также мягкие анксиолитики (гидроксизин) и седативные травы. Однако по наступлении ремиссии большинство пациентов, получавших лучевую и высокодозную химиотерапию, нуждались в назначении курсовой терапии препаратами церебропротекторного ряда для смягчения клинических проявлений цереброорганических расстройств. Применялись ноотропные средства (пикамилон, пантогам, фенибут, пирацетам), полипептиды (кортексин), аминокислоты (глицин), адаптогены (когитум), витаминоподобные вещества (карнитин), холиномиметики (глиатилин). Применялись методы дегидратации (мочегонные).

Психопатоподобные расстройства поведения, наблюдаемые у подростков (выраженная раздражительность, агрессивное поведение, конфликтность по отношению к матери и близким), удавалось смягчить назначением карбамазепина, перифеназина, аллимемазина в средневозрастных дозах, что позволяло редуцировать или полностью купировать подобные поведенческие девиации. Своевременное назначение препаратов, смягчающих проявления и усиливающих редукцию резидуально-органической недостаточности, как показывает наш многолетний опыт наблюдения, облегчает дальнейшую учебную адаптацию таких пациентов и способствует процессу их социализации.

Заключение

Таким образом, резидуально-органический симптомнокомплекс, выявляющийся у детей и подростков в ремиссии онкогематологического заболевания, имеет сложный генез (сочетание токсических факторов, «почва», на которую они воздействуют, возраст ребенка), начинает формироваться на этапе активного противоопухолевого лечения, наиболее отчетливо выражен в первые 2–3 года после становления гематологической ремиссии и характеризуется в последующем регрессионной динамикой, скорость и степень которой зависят от выраженности токсического поражения головного мозга и возраста пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аршанская Е.Г., Семочкин С.В., Румянцев А.Г. Качество жизни подростков и молодых взрослых с длительными ремиссиями лимфомы Ходжкина. Клиническая онкогематология 2014;(2):184–91. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-podrostkov-i-molodykh-vzroslykh-s-dlitelnymi-remissiyami-limfomy-hodzhkina>. [Arshanskaya E.G., Semochkin S.V., Rumyantsev A.G. Quality of life of adolescents and young adults with long-term remissions of Hodgkin's lymphoma. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Hematologic Oncology 2014;(2):184–91. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-podrostkov-i-molodykh-vzroslykh-s-dlitelnymi-remissiyami-limfomy-hodzhkina>. (In Russ.)].
2. Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психолого-социальной реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Онкогематология 2015;(1):7–15. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-mediko-psihologo-sotsialnoy-reabilitatsii-detey-s-gematologicheskimi-i-onkologicheskimi-zabolevaniyami>. [Volodin N.N., Kasatkin V.N., Tseytlin G.Ya. et al. Strategy of medical, psychological and social rehabilitation of children with hematological and oncological diseases. Onkogematologiya = Hematologic Oncology 2015;(1):7–15. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-mediko-psihologo-sotsialnoy-reabilitatsii-detey-s-gematologicheskimi-i-onkologicheskimi-zabolevaniyami>. (In Russ.)].
3. Жуковская Е.В. О механизмах формирования осложнений противоопухолевой терапии. Педиатрический вестник Южного Урала 2017;(2):95–100. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-mehanizmah-formirovaniya-oslozhneniy-protivoopuholevoy-terapii>. [Zhukovskaya E.V. Mechanisms underlying the development of complications after antitumor therapy. Pediatricheskii vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of Southern Ural 2017;(2):95–100. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-mehanizmah-formirovaniya-oslozhneniy-protivoopuholevoy-terapii>. (In Russ.)].
4. Жуковская Е.В., Литвиненко М.В., Карелин А.Ф. и др. Реабилитация/абилитация детей грудного и младшего возраста в условиях специализированного медицинского центра для пациентов с заболеваниями крови и злокачественными новообразованиями. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017;(3):81–4. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/reabilitatsiya-abilitatsiya-detey-grudnogo-i-mladshogo-vozrasta-v-usloviyah-spetsializirovannogo-meditsinskogo-tsentra-dlya>. [Zhukovskaya E.V., Litvinenko M.V., Karelin A.F. et al. Rehabilitation/habilitation of infants and young children in a specialized medical center for patients with blood diseases and cancer. Rossiyskii zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2017;(3):81–4. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/reabilitatsiya-abilitatsiya-detey-grudnogo-i-mladshogo-vozrasta-v-usloviyah-spetsializirovannogo-meditsinskogo-tsentra-dlya>. (In Russ.)].
5. Ионова Т.И. Современные аспекты исследования качества жизни в онкогематологии. Вестник гематологии 2017;(1):4–14. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-issledovaniya-kachestva-zhizni-v-onkogematologii>. [Ionova T.I. New aspects in the assessment of quality of life in hematologic oncology. Vestnik gematologii = Bulletin of Hematology 2017;(1):4–14. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-issledovaniya-kachestva-zhizni-v-onkogematologii>. (In Russ.)].
6. Костарева И.О. Опыт реабилитации в улучшении качества жизни детей, получающих специализированную химиотерапию. Молодой ученый 2016;(29):206–8. Доступно по: <https://moluch.ru/archive/133/37384/>. [Kostareva I.O. Experience in rehabilitation and improving the quality of life of children receiving specialized chemotherapy. Molodoy ucheniy = Young scientist 2016;(29):206–8. Available at: <https://moluch.ru/archive/133/37384/>. (In Russ.)].
7. Руднева А.Е., Ильина Е.Е. Наблюдение за пациентами с гемобластозами после окончания противоопухолевой терапии. Онкогематология 2014;(4):46–53. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/nablyudenie-za-patsientami-s-gemoblastozami-posle-okonchaniya-protivoopuholevoy-terapii>. [Rudneva A.E., Ilyina E.E. Follow-up of patients with hemoblastosis after the completion of antitumor therapy. Onkogematologiya = Hematologic Oncology 2014;(4):46–53. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nablyudenie-za-patsientami-s-gemoblastozami-posle-okonchaniya-protivoopuholevoy-terapii>. (In Russ.)].
8. Шарипова М.Г., Смирнов Д.С., Якупов М.Р., Спичак И.И. Химиоиндуцированная полинейропатия у детей с онкологической патологией.

- Педиатрический вестник Южного Урала 2016;(1):53–61. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/himioindutsirovannaya-polineyropatiya-u-detey-s-onkologicheskoy-patologiyey>. [Sharipova M.G., Smirnov D.S., Yakupov M.R., Spichak I.I. Chemotherapy-induced polyneuropathy in children with cancer. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala* = *Pediatric Bulletin of Southern Ural* 2016;(1):53–61. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/himioindutsirovannaya-polineyropatiya-u-detey-s-onkologicheskoy-patologiyey>. (In Russ.)].
9. Щугарева Л.М., Иова А.С., Иванова О.В., Бойченко Э.Г. и др. Неврологические осложнения при острой лейкемии у детей. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2014;(4):60–8. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-oslozhneniya-pri-ostroy-leykemii-u-detey>. [Shchugareva L.M., Iova A.S., Ivanova O.V., Boychenko E.G. et al. Neurological complications in children with acute leukemia. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2014;(4):60–8. Available at <https://cyberleninka.ru/article/n/nevrologicheskie-oslozhneniya-pri-ostroy-leykemii-u-detey>. (In Russ.)].
10. Annett R.D., Hile S., Bedrick E. et al. Neuropsychological functioning of children treated for acute lymphoblastic leukemia: impact of whole brain radiation therapy. *Psychooncology* 2015;24(2):181–9. DOI: 10.1002/pon.3586.
11. Kandula T., Park S.B., Cohn R.J. et al. Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge. *Cancer Treat Rev* 2016;50:118–28. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.09.005.
12. Pulsifer M.B., Duncanson H., Grieco J. et al. Cognitive and adaptive outcomes after proton radiation for pediatric patients with brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102(2):391–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.069.

ORCID автора/ORCID of author

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Опыт применения проприоцептивного моделирования ходьбы у детей раннего возраста с двигательными расстройствами

А. Г. Притыко¹, Н. В. Чебаненко^{1, 2}, В. П. Зыков², П. Л. Соколов¹,
Е. А. Букреева^{1, 3}, Т. А. Седненкова^{1, 3}, Е. Ю. Сергеенко³

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119619 Москва, ул. Авиаторов, 38;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Владимировна Чебаненко nataqwe@yandex.ru

Введение. В патогенезе детского церебрального паралича (ДЦП) большую роль играет патология проприоцептивной модальности. Метод проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы позволяет осуществлять прессионное воздействие на рецепторные зоны стоп в режиме физиологической реципрокности, осуществляя тем самым моделирование нормальной проприоцептивной импульсации.

Цель исследования — восстановительное лечение детей с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы и с различными формами ДЦП.

Материалы и методы. Описываются результаты восстановительного лечения 51 ребенка в возрасте от 7 мес до 1 года и от 1 года до 2 лет с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы и с различными формами ДЦП. Средний возраст детей составил $1,8 \pm 0,054$ года, стандартное отклонение — 0,385. Среди них 27 (52,9 %) мальчиков и 24 (47,1 %) девочки. У 70,6 % детей отмечено преобладание спастического синдрома в мышцах нижних конечностей, у 29,4 % преобладало снижение тонуса в мышцах нижних конечностей.

Восстановительное лечение проводили с помощью подошвенного имитатора опорной нагрузки «Корвит». Курс проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы включал 10 процедур длительностью от 10 до 15 мин. Режим подбирали индивидуально с учетом принципов построения занятия по лечебной гимнастике (вводный период, основной, заключительный) с изменением в зависимости от периода величины давления в пневмокамерах и времени воздействия.

Результаты. На фоне лечения отмечена положительная динамика со стороны моторики детей, проявляющаяся в тенденции к нормализации имевшихся тонических расстройств, снижению выраженности влияния безусловных тонических рефлексов, в старшей возрастной группе — в тенденции к нормализации шагового рисунка. Зафиксирована положительная динамика психического и речевого развития. У детей в возрасте от 7 мес до 1 года со спастическим парезом тяжелой степени получены статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

Выводы. Опорная стимуляция представляется как эффективный и безопасный метод физической абилитации детей с последствиями перинатального поражения головного мозга и с ДЦП.

Ключевые слова: двигательные расстройства у детей раннего возраста, детский церебральный паралич, восстановительное лечение, проприоцептивная коррекция, «Корвит»

Для цитирования: Притыко А. Г., Чебаненко Н. В., Зыков В. П. и др. Опыт применения проприоцептивного моделирования ходьбы у детей раннего возраста с двигательными расстройствами. Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):16–27.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-16-27

EXPERIENCE OF APPLICATION OF PROPRIOCEPTIVE MODELING OF WALKING IN CHILDREN OF EARLY AGE WITH MOTOR DISORDERS

A. G. Prityko¹, N. V. Chebanenko^{1, 2}, V. P. Zykov², P. L. Sokolov¹, E. A. Bukreeva^{1, 3}, T. A. Sednenkova^{1, 3}, E. Yu. Sergeenko³

¹V.F. Voyno-Yasenskiy Research and Practical Center of Specialized Care for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow 119619, Russia;

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Background. In the pathogenesis of cerebral palsy, the pathology of the proprioceptive modality plays an important role. Proprioceptive correction is an effective method for habilitation of children suffering from this disease. "Stimulation of the feet" is one of the methods of proprioceptive correction. In the process of treatment, pressure is applied to the receptor zones of the feet with pneumatic elements. The pressure is produced in walking mode and simulates the effect of the step on the foot.

Objective: the rehabilitation treatment of children with the consequences of perinatal damage to the central nervous system and various forms of cerebral palsy.

Materials and methods. The results of the rehabilitation treatment of 51 children with the consequences of perinatal damage to the central nervous system in 2 age groups: from 7 months to 1 year and from 1 year to 2 years are described. The average age of children was 1.8 ± 0.054 years, standard deviation 0.385. Among them, 27 (52.9 %) were boys, 24 (47.1 %) girls. The children had various motor dysfunctions. Children with a predominance of spasticity in the muscles of the lower extremities were 70.6 %, children with a predominance of reduced tone in the muscles of the lower extremities were 29.4 %. Rehabilitation treatment was carried out from the simulator of the base load "Corvit". The course of basic stimulation was 10 procedures lasting from 10 to 15 minutes. The mode of stimulation was selected individually as in the classroom for physiotherapy. The duration and intensity of the pressure on the foot were selected.

Results. As a result of treatment, positive dynamics of motor functions was noted. It was expressed in the normalization of muscle tone and with its decrease, and with an increase. The effect of tonic reflexes decreased. In the older group, normalization of the step structure was revealed. A reliable positive dynamics of speech and mental development was recorded. In children aged 7 months to a year with severe spastic paresis, it was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions. Support stimulation is an effective and safe method of physical habilitation of children with the effects of perinatal brain lesions and cerebral palsy.

Key words: perinatal brain lesions, cerebral palsy, rehabilitation, proprioceptive correction, "Corvit"

For citation: Prityko A. G., Chebanenko N. V., Zikov V. P. et al. Experience of application of proprioceptive modeling of walking in children of early age with motor disorders. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2019;14 (3):16–27.

Введение

Двигательные расстройства детей раннего возраста являются наиболее распространенной причиной детской инвалидности. После перенесенной гипоксически-ишемической энцефалопатии средней и тяжелой формы, а также после перивентрикулярного кровоизлияния II–III степени и перинатальных инсультов двигательные расстройства диагностируются в 46–50 % случаев [20]. В 70 % случаев они сочетаются с нарушением развития, в 30 % случаев – со структурной эпилепсией. В 15–20 % случаев исходов двигательных расстройств развивается детский церебральный паралич (ДЦП) [11].

В период внутриутробного развития мозга на становление функций постурального контроля и локомоции основное влияние оказывает полимодальная афферентация мозга и особенно проприоцептивная импульсация, которая и после рождения ребенка определяет и модулирует весь процесс движения [10, 13]. У детей с внутриутробным поражением центральной нервной системы развитие мозга и формирование его двигательных систем нарушены [10].

Физическая абилитация – это комплексный процесс формирования у детей двигательных навыков, которые изначально не были сформированы. Высокий уровень доказательности эффективности физических методов абилитации при двигательных расстройствах с целью улучшения моторной активности, как и ботулинотерапии с целью контроля над спастичностью, отмечен в метаанализе И. Новак и соавт. (2013) [23].

К распространенным методам физической абилитации относятся методы проприоцептивной стимуляции [12]. Полноценная проприоцептивная импульсация является одним из триггеров развития

здорового мозга. У детей с двигательными расстройствами искажения и нарушения проприоцептивной импульсации запускают каскад патологических изменений функциональной системы движения [16]. В норме одним из основных и мощных источников проприоцептивного афферентного потока являются опорные отделы стоп, в процессе созревания которых ребенок начинает стоять и ходить. Двигательная память коры головного мозга, участвующая в ходьбе, формируется в результате получения внешних соматосенсорных сигналов, т.е. в результате получения информации о контакте ног с опорой при вертикализации [1, 2].

Развитие моторики во многом определяется характером и степенью сохранности функциональных взаимоотношений между моторной и сенсорной сферами [1]. Именно коллатеральная афферентация определяет уровень тонуса пейсмекерных структур головного мозга на всех уровнях. Особенно важна связь развития моторной сферы с проприоцептивной импульсацией, что было показано в классических опытах с экспериментальной проприодезафферентацией [5].

У детей с двигательными расстройствами вне зависимости от причин их возникновения слаженное взаимодействие мышц синергистов и антагонистов прекращается, мышечный тонус меняется, мышцы атрофируются, координация движений нарушается [16].

В настоящее время ученые сходятся во мнении о том, что с целью улучшения моторной активности применение кондуктивной терапии, Войта-терапии и массажа малоэффективно [18, 23]. Проприоцептивная стимуляция является одним из методов с доказанной эффективностью улучшения моторной активности [18]. У детей с двигательными расстройствами

скорректированная проприоцептивная импульсация может нормализовать до определенной степени деятельность нарушенных структур нервной системы, контролирующей моторику, и замедлить или предотвратить развитие патологических изменений опорно-двигательной системы [14].

В норме антигравитационные движения в ногах и руках формируются у здорового доношенного ребенка уже после 5 мес жизни. Далее опорная функция рук и ног усложняется. Функцию опоры с 7 мес выполняют колени и бедра. В 8 мес здоровый ребенок стоит, держась за опору, а в 9 мес — самостоятельно [4]. Одним из основных источников афферентного потока проприоцептивной модальности в процессе формирования у ребенка навыков самостоятельного стояния и ходьбы являются опорные зоны стоп [22].

Существуют разнообразные реабилитационные методы воздействия на проприоцепцию ребенка [16]. Метод Бобат основан на применении специальных приемов сенсорной стимуляции для изменения ощущений, возникающих при движениях и статическом удержании позы, что создает возможность их коррекции.

В основе метода динамической проприоцептивной коррекции лежит принцип лечения положением в комбинации с активной кинезиотерапией. Данный метод разработан в 1991 г. группой российских физиологов и клиницистов под руководством К.А. Семенов на базе новейших для того времени достижений в космической медицине [9, 16]. Лечебные костюмы «Адели» и «Гравитон» специальными тягами и устройствами, регулирующими натяжение, корректировали патологический стереотип ходьбы, формируя мощный поток афферентной импульсации. Метод может применяться у детей старше 2 лет.

Имитатор подошвенной нагрузки «Корвит» (рис. 1) также действует по методу проприоцептивной стимуляции. По конструкции «Корвит» представляет собой 2 выполненные в форме обуви пневмокамеры. Воздействуя на стопы пациента в пяточной и/или плюсневой части, прибор моделирует принцип ходьбы и бега. Метод апробирован при ДЦП [8] у детей старше 1 года. По результатам апробации у детей раннего возраста формировались установочные рефлекс, у детей старшего возраста изменялся патологический двигательный стереотип и улучшались параметры биомеханической структуры ходьбы.

В источниках литературы отсутствуют исследования, посвященные эффективности воздействия методами проприоцептивной коррекции на формирование навыков вертикализации и ходьбы у детей раннего возраста с двигательными нарушениями.

Целью проведенного исследования явилось изучение эффективности метода проприоцептивного моделирования ходьбы в комплексном лечении двигательных нарушений у детей раннего возраста.



Рис. 1. Имитатор опорной нагрузки подошвенный, модель «Корвит»

Fig. 1. Plantar support load simulator (model "Korvit")

Материалы и методы

Под наблюдением в отделении общей психоневрологии находилось 96 детей в возрасте от 7 мес до 2 лет (средний возраст составил $1,8 \pm 0,054$ года, стандартное отклонение 0,385) с последствиями перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы и с различными формами ДЦП. Дети были разделены на 2 группы: основная ($n = 51$) и группа сравнения ($n = 45$). В основную группу вошел 51 ребенок в возрасте от 7 мес до 2 лет с двигательными расстройствами ($n = 14$) и с различными формами ДЦП ($n = 37$). Среди них было 27 (52,9 %) мальчиков и 24 (47,1 %) девочки. С преобладанием спастического синдрома — 40 детей (70,6 %), с преобладанием мышечной гипотонии — 11 (29,4 %) (табл. 1).

В исследовании применена признанная мировыми исследователями и валидированная шкала развития больших моторных функций Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GM-FCS). Шкала GMFCS основана на оценке самостоятельных движений ребенка с акцентом на состояние контроля туловища и возможности ходьбы. В основной группе с ДЦП уровни двигательного развития детей распределились следующим образом: 16 пациентов (43,2 %) — III уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS, 19 пациентов (51,4 %) — IV уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS, 2 ребенка (5,4 %) — V уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS (табл. 2).

Детям основной группы проведено проприоцептивное моделирование ходьбы. Одновременно они

Таблица 1. Распределение пациентов основной группы ($n = 51$) по возрасту и нозологическим формам

Table 1. Distribution of patients in the experimental group ($n = 51$) according to their age and disease form

Возраст Age	Диагноз Diagnosis	Число детей, n (%) Number of children, n (%)
7 мес — 1 год 7 months — 1 year	Последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, спастический синдром Consequences of perinatal hypoxic ischemic lesions of the central nervous system, spastic syndrome	11 (21,6)
7 мес — 1 год 7 months — 1 year	Последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы, синдром мышечной гипотонии Consequences of perinatal hypoxic ischemic lesions of the central nervous system, muscular hypotonia	3 (5,9)
1–2 года 1–2 years	Детский церебральный паралич, ранняя резидуальная стадия, спастическая диплегия Cerebral palsy, early residual stage, spastic diplegia	29 (56,9)
1–2 года 1–2 years	Детский церебральный паралич, ранняя резидуальная стадия, атонически-астатическая форма Cerebral palsy, early residual stage, atonic astatic form	8 (15,7)

Таблица 2. Распределение пациентов основной группы с детским церебральным параличом в зависимости от уровня нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS, $n = 37$

Table 2. Distribution of patients with cerebral palsy from the experimental group according to the grade of motor impairments (GMFCS level), $n = 37$

Уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS GMFCS level	Детский церебральный паралич, спастическая диплегия ($n = 29$) Cerebral palsy, spastic diplegia ($n = 29$)	Детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма ($n = 8$) Cerebral palsy, atonic astatic form ($n = 8$)	Всего, n (%) Total, n (%)
III	12	4	16 (43,2)
IV	15	4	19 (51,4)
V	2	0	2 (5,4)

получали традиционное лечение, которое включало массаж, физиотерапию, бальнеотерапию и медикаментозную терапию (ноотропы, препараты, регулирующие мышечный тонус, витамины).

Проприоцептивное моделирование ходьбы проводили с помощью подошвенного имитатора опорной нагрузки «Корвит», представляющего собой аппаратно-программный комплекс, предназначенный для моделирования опорных реакций в режиме циклограммы нормальной ходьбы. В основе его работы лежит принцип импульсного пневмомеханического давления на соответствующие опорные зоны стоп (пяточная область и зона дистальных головок плюсневых костей и плюснефаланговых сочленений) с помощью 2 отдельных пневмокамер. Количество циклов воздействия в минуту опционально выбиралось специалистом лечебной физкультуры и соответствовало нормальной ходьбе в медленном, среднем и быстром темпе. Специалист

также задавал время проведения процедуры и величину давления в пневмокамерах, которая варьировала в установленном диапазоне от 20 до 40 кПа в режиме циклограммы нормальной ходьбы. Курс проприоцептивного моделирования ходьбы составлял 10 процедур длительностью от 10 до 15 мин. Режим подбирали индивидуально с учетом принципов построения занятия по лечебной гимнастике (вводный период, основной, заключительный) с изменением в зависимости от периода величины давления в пневмокамерах и времени воздействия. Занятия проводили в зависимости от физических возможностей ребенка в различных исходных положениях: лежа на спине, сидя с опорой, сидя без опоры, стоя в вертикализаторе, стоя с опорой, стоя без опоры. Во время процедуры инструктор выполнял с ребенком упражнения, направленные на развитие равновесия, координации движений (игра в мяч), или показывал ребенку развивающие картинки.

В группу сравнения вошли 45 детей того же возраста: 11 детей с последствиями гипоксически — ишемического перинатального поражения центральной нервной системы и 34 ребенка с ДЦП. Распределение их по тяжести неврологических нарушений и по уровням развития больших моторных функций до лечения достоверно не отличалось от распределения в основной группе. Дети группы сравнения получали только традиционное лечение, описанное выше.

Для оценки эффективности проводимого лечения исследовали неврологический статус детей по общепринятой схеме. Уровень двигательного развития определяли по шкале GMFCS последней редакции, в которой предусмотрена возможность оценки моторики у детей в возрасте до 2 лет. Ее дословный перевод в редакции к.м.н. Н.Г. Люкшиной представлен в табл. 3.

У детей до 1 года оценку моторного, психического и речевого развития проводили в баллах по шкале, разработанной Л.Т. Журбой и Е.М. Мастюковой [3], до и после проведения курса лечения. Оценку

выполняли по 7 нервно-психическим показателям: коммуникабельность, голосовые реакции, безусловные рефлексы, мышечный тонус, асимметричный шейный тонический рефлекс, цепной симметричный рефлекс, чувствительная сфера (сенсорные реакции).

С целью оценки степени спастичности у детей с доминирующим в клиническом статусе повышением тонуса в мышцах использовали модифицированную шкалу спастичности Ашфорта (Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity) по R.W. Bohannon, M.B. Smith [21].

Ввиду несложности выборок достоверность различий между ними оценивали с использованием критерия Стьюдента. Значение коэффициента достоверности принимали не более 0,05.

Результаты и обсуждение

Проприоцептивное моделирование ходьбы с помощью имитатора опорной нагрузки подошвенного «Корвит» хорошо переносилось детьми, осложнений отмечено не было.

Таблица 3. Система классификации больших моторных функций при детском церебральном параличе у детей до 2 лет

Table 3. Gross motor function classification system for children with cerebral palsy under 2 years of age

Уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS GMFCS level	Двигательные навыки Motor skills
I	Младенцы могут самостоятельно садиться и вставать из положения сидя, сидя на полу, их руки свободны для манипуляций с предметами. Младенцы ползают, используя руки и колени, могут подтянуться, чтобы встать, сделать несколько шагов, держась за мебель. Младенцы в возрасте от 18 мес до 2 лет ходят самостоятельно, не нуждаясь в использовании вспомогательных устройств для передвижения Infants move in and out of sitting and floor sit with both hands free to manipulate objects. Infants crawl on hands and knees, pull to stand and take steps holding on to furniture. Infants walk between 18 months and 2 years of age without the need for any assistive mobility device
II	Младенцы удерживаются, сидя на полу, но могут нуждаться в использовании рук для балансировки. Младенцы ползают на животе или ползают с использованием рук и коленей. Младенцы могут подтянуться, чтобы встать и шагать, держась за мебель Infants maintain floor sitting but may need to use their hands for support to maintain balance. Infants creep on their stomach or crawl on hands and knees. Infants may pull to stand and take steps holding on to furniture
III	Младенцы удерживаются, сидя на полу, когда их нижняя часть спины поддерживается. Они переворачиваются и ползут на животе Infants maintain floor sitting when the low back is supported. Infants roll and creep forward on their stomachs
IV	Младенцы удерживают голову, но нуждаются в поддержке туловища в положении сидя на полу. Они могут переворачиваться на спину и на живот Infants have head control but trunk support is required for floor sitting. Infants can roll to supine and may roll to prone
V	Физические нарушения ограничивают произвольный контроль движений. Младенцы не удерживают голову и туловище против градиента тяжести в положении на животе и сидя. Они нуждаются в помощи взрослого, чтобы перевернуться Physical impairments limit voluntary control of movement. Infants are unable to maintain antigravity head and trunk postures in prone and sitting. Infants require adult assistance to roll

Влияние курса проприоцептивного моделирования ходьбы на двигательные функции. В основной группе детей в возрасте до 1 года с преобладанием в неврологическом статусе явлений мышечной гипотонии на фоне лечения все пациенты (100 %) стали вставать у опоры, 66,7 % пациентов начали ходить у опоры.

В основной группе детей в возрасте до 1 года с преобладанием в статусе спастических проявлений у 72,7 % пациентов снизился спастический мышечный тонус на 1 балл по модифицированной шкале спастичности Ашфорта. В результате у них увеличился объем активных движений в ногах, благодаря чему 72,7 % пациентов стали вставать у опоры, 27,3 % пациентов стали ходить у опоры, у 81,8 % пациентов скорректировалась эквинусная установка стоп при вертикализации. У 90,9 % пациентов уменьшилось влияние тонических рефлексов, таких как лабиринтный тонический рефлекс, асимметричный и симметричный шейные тонические рефлексы.

У детей основной группы с ДЦП в возрасте до 2 лет отмечалась положительная динамика по шкале GMFCS (рис. 2). Это было вызвано приобретением новых двигательных навыков. Двое детей обрели возможность переворота на живот, и уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS изменился с V на IV. Способность самостоятельно садиться из положения лежа с опорой на одну руку появилась у 10 детей, что определило изменение уровня нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS с IV на III. Девять детей смогли стоять и передвигаться у опоры, что соответствовало изменению уровня нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS с III на II. С учетом

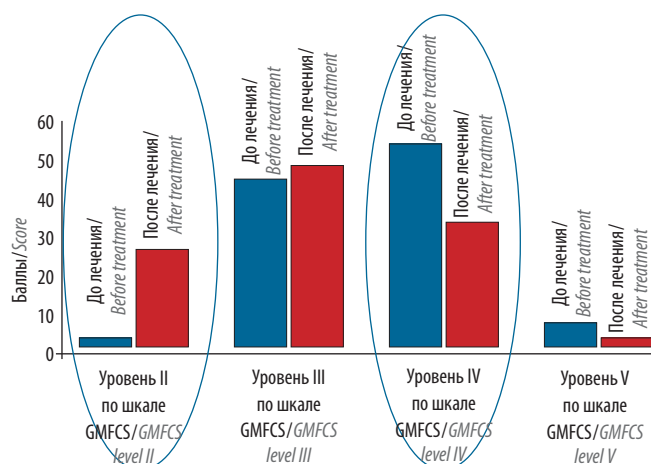


Рис. 2. Изменение числа пациентов с детским церебральным параличом в зависимости от уровня нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS. Овалами выделены достоверные различия внутри основной группы ($p < 0,05$)

Fig. 2. Changes in the number of patients with cerebral palsy depending on the GMFCS level. Ovals show significant differences within the experimental group ($p < 0.05$)

небольшой длительности курса проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы отнести эти изменения на счет естественной возрастной динамики невозможно.

В 6 (20,7 %) случаях у детей основной группы в возрасте 1–2 года с ДЦП и спастической диплегией наблюдалось исчезновение перекреста ног и появление опоры на полную стопу.

У всех детей основной группы четко прослеживалась тенденция к становлению позных рефлексов, предваряющих дальнейшее развитие статики и локомоции. У 6 (20,7 %) детей с ДЦП и спастической диплегией, передвигавшихся с дополнительной опорой (III уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS), отмечалось уменьшение степени выраженности патологического стереотипа ходьбы за счет появления элементов переката стоп. У 5 (17,2 %) детей с тяжелой спастической диплегией (IV уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS) уменьшилось влияние лабиринтного тонического рефлекса, асимметричного и симметричного шейных тонических рефлексов.

У всех детей (100 %) основной группы с атонически-астатической формой ДЦП нарастали мышечная сила и устойчивость при стоянии и ходьбе у опоры. У 5 (62,5 %) детей улучшилась координация движений и уменьшились проявления двигательной атаксии. У 4 (50 %) отмечена тенденция к повышению мышечного тонуса. У 3 (37,5 %) детей улучшилась статокINETическая устойчивость.

Суммируя данные исследования по двигательным навыкам у детей с ДЦП основной группы и группы сравнения, можно констатировать достоверную положительную динамику изменения уровня нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS (табл. 4).

Исследование показало, что после курса применения проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы доля детей с ДЦП, достигших II уровня по шкале GMFCS, составила 24,3 % (до лечения ни один из включенных в исследование детей с ДЦП не достигал II уровня по шкале GMFCS). Доля детей с ДЦП с IV уровнем по шкале GMFCS уменьшилась до 29,8 % (до лечения этот показатель составлял 51,4 %).

У детей группы сравнения также наблюдалась положительная динамика в двигательном развитии: 3 ребенка перешли из подгруппы IV уровня по шкале GMFCS на III уровень, 2 ребенка перешли из подгруппы III уровня по шкале GMFCS на II уровень. Но достоверных различий между уровнями у детей в группе сравнения не было.

Таким образом, дети с ДЦП после применения проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы перешли в группы более легких нарушений глобальных моторных функций.

Таблица 4. Динамика изменения уровня нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS у пациентов с детским церебральным параличом ($n = 71$)

Table 4. Dynamics of GMFCS levels in patients with cerebral palsy ($n = 71$)

Уровень нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS GMFCS level	До лечения Before treatment				После лечения After treatment			
	Основная группа ($n = 37$) Experimental group ($n = 37$)		Группа сравнения ($n = 34$) Control group ($n = 34$)		Основная группа ($n = 37$) Experimental group ($n = 37$)		Группа сравнения ($n = 34$) Control group ($n = 34$)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
II	0	0	0	0	9	24,3*	2	5,9
III	16	43,2	15	44,1	17	45,9	16	47,05
IV	19	51,4	17	50,0	11	29,8*	14	41,2
V	2	5,4	2	5,9	0	0	2	5,9

*Достоверные различия $p < 0,05$.

*Significant differences at $p < 0.05$.

На рисунках представлена динамика достоверного улучшения двигательных функций у детей с ДЦП в группах до лечения (рис. 3) и после лечения (рис. 4).

В основной группе детей до 1 года с двигательными расстройствами улучшение наблюдалось в 92,9 %

случаев. В основной группе детей с ДЦП улучшение наблюдалось в 70,3 % случаев. Суммарные результаты динамики двигательных навыков у детей и достоверные различия эффективности абилитации в обеих группах представлены в табл. 5.

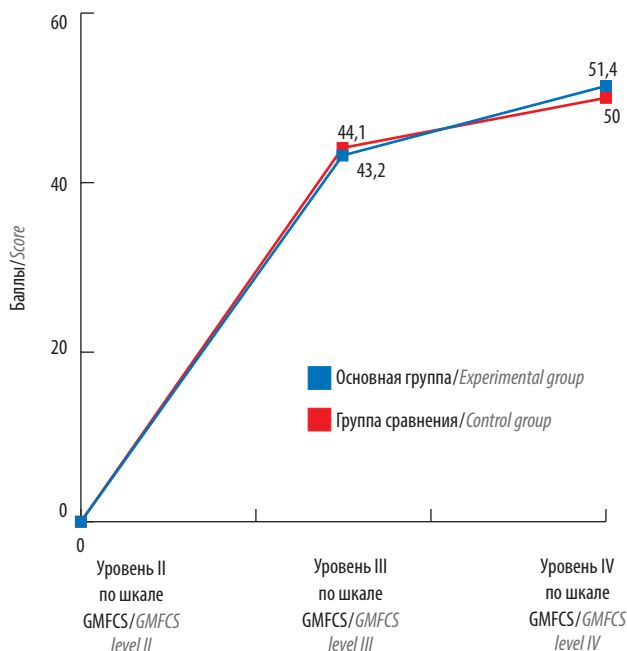


Рис. 3. Распределение пациентов по уровню нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS до лечения*

Fig. 3. Distribution of patients according to their GMFCS levels before treatment*

*Равномерное распределение уровней обеих групп.
Equal distribution of levels in both groups.

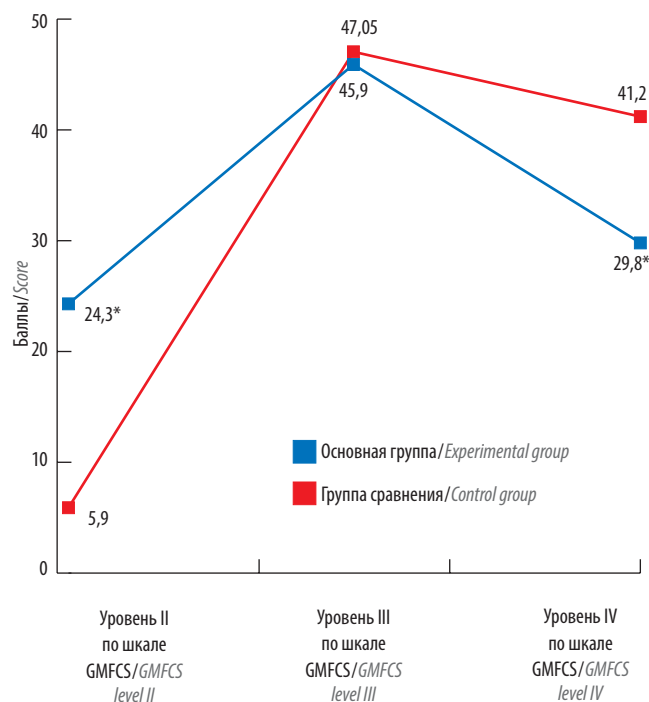


Рис. 4. Распределение пациентов по уровню нарушения глобальных двигательных функций по шкале GMFCS после лечения. *Достоверные различия $p < 0,05$

Fig. 4. Distribution of patients according to their GMFCS level after treatment. *Significant differences at $p < 0.05$

Таблица 5. Различия эффективности абилитации в группах, $n = 96$

Table 5. Differences in the efficacy of habilitation in groups, $n = 96$

Возраст Age	Улучшение Improvement				Без эффекта No effect			
	Основная группа ($n = 39$) Experimental group ($n = 39$)		Группа сравнения ($n = 24$) Control group ($n = 24$)		Основная группа ($n = 12$) Experimental group ($n = 12$)		Группа сравнения ($n = 21$) Control group ($n = 21$)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
7–12 мес 7–12 months	13	92,9*	7	63,6	1	7,1	4	36,4
1–2 года 1–2 years	26	70,3*	17	50,0	11	29,7	17	50,0

*Достоверные различия $p < 0,05$.

*Significant differences at $p < 0.05$.

Влияние курса проприоцептивного моделирования ходьбы на состояние психических и речевых функций.

На фоне применения проприоцептивного моделирования ходьбы у детей до 1 года в 100 % случаев наблюдалась положительная динамика коммуникативных и сенсорных функций (рис. 5). Появились положительные эмоции у 11 детей, 6 детей начали отличать своих от чужих, 9 детей стали интересоваться игрушками. У детей с ДЦП также наблюдалась положительная динамика в психическом развитии: у 14 детей начали проявляться игровые навыки, 4 ребенка научились собирать пирамидку.

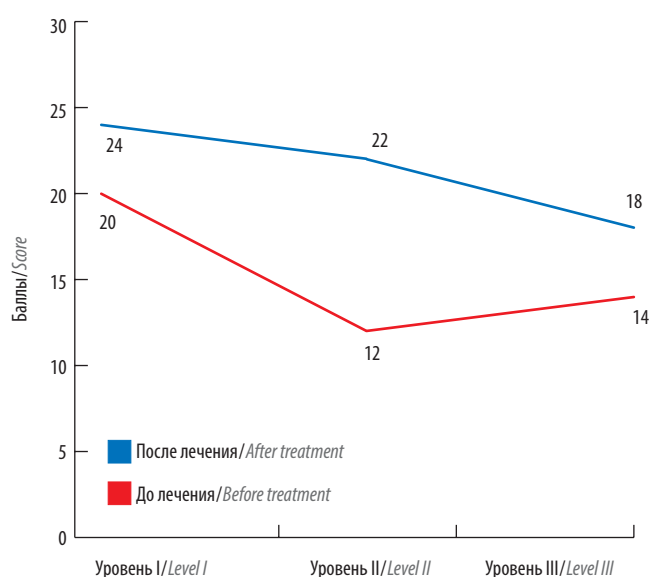


Рис. 5. Достоверные различия в оценке по методу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой у детей до 1 года основной группы

Fig. 5. Significant differences in evaluation using the method of L. T. Zhurba and E. M. Mastjukova in children under 1 year of age from the experimental group

В основной группе наблюдалась положительная динамика речевого развития: у 11 детей до года в речи появились лепетные слова, 16 детей с ДЦП начали понимать обращенную речь, 8 детей с ДЦП начали говорить фразы.

В группе сравнения достоверной положительной динамики психического и речевого развития не наблюдалось (рис. 6).

Динамика оценки клинической картины по методу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой на фоне курса проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы у детей до 1 года представлена в табл. 6 и на рис. 5.

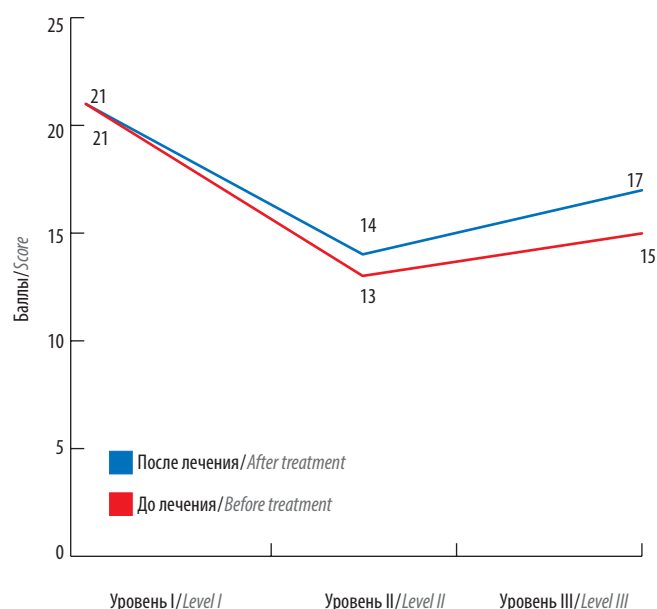


Рис. 6. Отсутствие достоверных различий в оценке по методу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой у детей до 1 года группы сравнения

Fig. 6. No significant differences in evaluation using the method of L. T. Zhurba and E. M. Mastjukova in children under 1 year of age from the control group

Таблица 6. Динамика оценки в баллах по методу Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой у детей до 1 года, n = 25

Table 6. Dynamics of evaluation using the method of L.T. Zhurba and E.M. Mastyukova in children under 1 year of age, n = 25

Диагноз Diagnosis	Основная группа (n = 14) Experimental group (n = 14)		Группа сравнения (n = 11) Control group (n = 11)	
	Оценка до лечения Score before treatment	Оценка после лечения Score after treatment	Оценка до лечения Score before treatment	Оценка после лечения Score after treatment
Последствия гипоксически-ишемического перинатального поражения центральной нервной системы, спастический синдром средней степени тяжести Consequences of perinatal hypoxic ischemic lesions of the central nervous system, moderate spastic syndrome	20,0 ± 1,49	24,0 ± 1,33	21,0 ± 1,1	21,0 ± 1,5
Последствия гипоксически-ишемического перинатального поражения центральной нервной системы, спастический синдром тяжелой степени выраженности Consequences of perinatal hypoxic ischemic lesions of the central nervous system, severe spastic syndrome	12,0 ± 1,09	22,0 ± 1,9*	13,0 ± 1,09	14,0 ± 1,1
Последствия гипоксически-ишемического перинатального поражения центральной нервной системы, синдром мышечной гипотонии Consequences of perinatal hypoxic ischemic lesions of the central nervous system, muscular hypotonia	14,0 ± 0,9	18,0 ± 0,7	15,0 ± 0,9	17,0 ± 0,9

*Достоверные различия при p < 0,05.

*Significant differences at p < 0.05.

Отсутствие достоверности в группах пациентов с последствиями гипоксически-ишемического перинатального поражения центральной нервной системы со спастическим синдромом средней степени тяжести и с последствиями гипоксически-ишемического перинатального поражения центральной нервной системы с синдромом мышечной гипотонии может быть обусловлено недостаточным объемом выборки.

Наш опыт применения проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы достоверно показал положительную динамику двигательного развития у детей раннего возраста с последствиями гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы и с ДЦП. Это согласуется с мнением многих ученых, которыми показаны высокая нейропластичность и наличие признаков процесса нейрорепарации в центральной нервной системе пациентов раннего возраста с двигательными нарушениями [12, 14, 22]. Одним из мощных источников проприоцептивного сенсорного потока являются опорные отделы стоп [12, 19]. В многочисленных работах отмечено, что для активного функционирования нейронов, роста и ветвления дендритов, образования новых синапсов, миелинизации нервных волокон необходимо проведение абилитации, направленной на активацию периферической афферентации [9, 15, 22].

Компенсаторно-восстановительные, репаративные процессы наиболее интенсивно выражены у пациентов раннего возраста, что свидетельствует о высокой пластичности детского мозга [9].

Становление вертикального положения тела человека и его способности к передвижению на всех этапах онтогенеза тесно связаны с возможностями двигательного анализатора ребенка и с развитием системы антигравитации [2]. Показанные в настоящей работе результаты подтверждают эту точку зрения.

При внутриутробном поражении головного мозга ведущим является двигательный дефект: нарушение статики, локомоции, произвольных движений туловища и конечностей, а также нарушение системы антигравитации [9]. В нашей работе показано, что при абилитации таких детей основное внимание нужно уделять вертикализации и формированию навыка ходьбы.

Полноценная проприоцептивная импульсация является одним из триггеров развития здорового мозга, а ее искажения и нарушения запускают каскад патологических изменений функциональной системы движения, таким образом, очевидно, что скорректированная проприоцептивная импульсация может частично нормализовать деятельность нарушенных структур двигательного анализатора и замедлить или уменьшить выраженность развития патологических изменений

опорно-двигательного аппарата [17]. Под влиянием опорной афферентации происходит стимуляция процессов нейропластичности [6]. В исследовании доказана высокая эффективность применения проприоцептивного моделирования ходьбы у детей в возрасте от 7 мес до 1 года с двигательными расстройствами и у детей 1–2 лет с ДЦП.

В основе сложной патологии двигательного развития детей и формирования ДЦП лежат изменение активности функциональной системы антигравитации и гипокинезия, обусловленные и сопровождающиеся нарушениями проприоцептивной афферентации [16]. Отсутствие своевременной редукции и нарастание влияния на мышцы туловища и конечностей примитивных врожденных постуральных реакций (лабиринтного тонического рефлекса, асимметричного и симметричного шейных тонических рефлексов) приводят к задержке развития выпрямляющих установочных рефлексов и формированию нефизиологических мышечных взаимодействий (синкинезий, синергий) [16]. Искаженная постуральная мышечная синергетика является основой для развития патологического двигательного стереотипа, характерных нарушений позы и опорной функции стоп, патологии ходьбы и статодинамической координации [13, 16].

Эффективность реабилитационных мероприятий при ДЦП в старшем возрасте снижается за счет функциональной активности сенсомоторной матрицы, зафиксировавшей состоявшийся в процессе постнатального нейроонтогенеза моторный статус и препятствующей внесению изменений в имеющиеся моторные паттерны [18]. Это подтверждают представленные нами данные.

Исследование выявило, что после проведенного курса проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы у детей от 7 мес до 2 лет с различными по степени тяжести двигательными нарушениями по данным клинического осмотра отмечены снижение выраженности влияния тонических рефлексов на мышцы туловища и конечностей, тенденция к нормализации мышечного тонуса как при исходном его повышении, так и при понижении. Сходные результаты получили В.Д. Левченкова и соавт. (2014), И.А. Матвеева и соавт. (2012), И.Б. Козловская и соавт. (2007). Согласно их данным, эффективность активизации опорной афферентации приводит к уменьшению спастичности мышц, восстановлению координации движений, что связано с развитием новых функциональных связей в головном мозге, способствующих восстановлению нарушенного моторного стереотипа [8, 12, 19, 22].

Нами доказано, что после применения проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы дети с ДЦП перешли в группы более легких нарушений глобальных моторных функций. Разница

результатов абилитации в основной группе и группе сравнения была статистически достоверна. Полученные данные констатируют, что моделирование проприоцептивной картины физиологичной ходьбы снижает степень инвалидизации и повышает качество жизни.

Обращает на себя внимание достоверная положительная динамика психических и речевых функций у детей основной группы после применения моделирования проприоцептивной стимуляции. Это согласуется с данными других авторов, в работах которых отмечено, что развитие ассоциативных отделов мозга, ответственных за реализацию когнитивных функций, а также восприятие «схемы тела», происходит под влиянием афферентной импульсации с периферии [6, 7, 14, 17, 24]. Кроме того, исследователями подтверждено, что применение проприоцептивного моделирования приводит к усилению таламо-кортикальной импульсации и активации теменных ассоциативных зон (через неспецифические ядра таламуса), что способствует формированию новых функциональных связей с улучшением интеграции импульсов различных сенсорных модальностей ввиду наличия полимодальных нейронов в составе как первичных, так и третичных ассоциативных зон коры больших полушарий [6, 7, 14, 15, 17, 24]. Наши результаты и данные других исследований показывают, что возрастающий объем сенсорной информации стимулирует развитие психики и речи [14, 17, 24].

Новизна исследования состоит в том, что впервые метод проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы применен у детей до 1 года. Ограничение младшей группы возрастом 7 мес было продиктовано как раз тем, что в этот период в норме активно развивается вертикализационный комплекс, что определяет готовность сенсомоторной системы в целом к восприятию импульсации со стопных рецепторов. С этой точки зрения, эффективность проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы в более раннем возрасте вряд ли будет столь же показательной, как в 2-м полугодии жизни. Тем не менее этот вопрос требует изучения.

Выводы

Таким образом, результаты проведенной коррекции двигательных расстройств у детей раннего возраста свидетельствуют о том, что опорная стимуляция с использованием подошвенного имитатора опорной нагрузки «Корвит» является эффективным и безопасным методом абилитации.

Метод проприоцептивного моделирования вертикализации и ходьбы может быть рекомендован для комплексной абилитации детей раннего возраста с нарушением двигательных функций, проводимой как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Анохин П.К. Теория функциональных систем в физиологии и психологии. М.: Наука, 1978. 370 с. [Anokhin P.K. Theory of functional systems in physiology and psychology. Moscow: Nauka, 1978. 370 p. (In Russ.)].
2. Бернштейн Н.А. О построении движений. М.: Медгиз, 1947. С. 107–144. [Bernshteyn N.A. On the formation of movements. Moscow: Medgiz, 1947. P. 107–144. (In Russ.)].
3. Журба Л.Т., Мاستюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981. 272 с. [Zhurba L.T., Mastukova E.M. Impairments of psychomotor development in infants. Moscow: Meditsina, 1981. 272 p. (In Russ.)].
4. Зыков В.П., Ахмадов Т.З., Нестерова С.И., Сафонов Д.Л. Диагностика и лечение двигательных расстройств у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2011; (специальный выпуск «Болезни нервной системы»):6–11. [Zykov V.P., Akhmadov T.Z., Nesterova S.I., Safonov D.L. Diagnosis and treatment of motor disorders in young children. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy. Pediatrics 2011; (special issue “Nervous system diseases”):6–11. (In Russ.)].
5. Клоковский Б.Н. Причины рождения детей с неполноценным мозгом. Вестник АМН СССР 1962;(1):32–9. [Klosovskiy B.N. Causes of congenital brain defects. Vestnik AMN SSSR = Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences 1962;(1):32–9. (In Russ.)].
6. Кремнева Е.И., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. и др. Активация сенсорной коры при использовании аппарата для механической стимуляции опорных зон стопы. Физиология человека 2012;38(1):61–8. [Kremneva E.I., Chernikova L.A., Kononov R.N. et al. Activation of the sensorimotor cortex in response to mechanical stimulation of soles. Fiziologiya cheloveka = Human Physiology 2012;38(1):61–8. (In Russ.)].
7. Кремнева Е.И., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. и др. Оценка супраспинального контроля локомоции в норме и при патологии с помощью пассивной моторной фМРТ парадигмы. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2012;6(1):31–7. [Kremneva E.I., Chernikova L.A., Kononov R.N. et al. Evaluation of supraspinal control of locomotion in normal and pathological conditions using passive motor fMRI paradigm. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2012;6(1):31–7. (In Russ.)].
8. Левченкова В.Д., Матвеева И.А., Батышева Т.Т. и др. Использование метода опорной стимуляции в абилитации детей с различными формами церебрального паралича. Детская и подростковая реабилитация 2014;1(22):19–24. [Levchenkova V.D., Matveeva I.A., Batysheva T.T. et al. Method of support stimulation in habilitation of children with various forms of cerebral palsy. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya = Child and Adolescent Rehabilitation 2014;1(22):19–24. (In Russ.)].
9. Левченкова В.Д., Семенова К.А. Современные представления о морфологической основе детского церебрального паралича. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;7(2):4–8. [Levchenkova V.D., Semenova K.A. Current concept of the morphological basis of cerebral palsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;7(2):4–8. (In Russ.)].
10. Левченкова В.Д., Титаренко Н.Ю., Батышева Т.Т., Чебаненко Н.В. Внутриматочная инфекция как одна из причин детского церебрального паралича. Детская и подростковая реабилитация 2017;3(31):14–21. [Levchenkova V.D., Titarenko N.Yu., Batysheva T.T., Chebanenko N.V. Intrauterine infection as one of the causes of cerebral palsy. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya = Child and Adolescent Rehabilitation 2017;3(31):14–21. (In Russ.)].
11. Лечение заболеваний нервной системы у детей. Клиническое руководство для врачей. Под ред. В.П. Зыкова. Изд-е 4-е, перераб. и доп. М.: Триада-Х, 2016. 424 с. [Treatment of nervous system diseases in children. Clinical guidelines for physicians. Ed. by V.P. Zykov. 4th edn., rev. and suppl. Moscow: Triada-X, 2016. 424 p. (In Russ.)].
12. Матвеева И.А., Петрушанская К.А., Семенова К.А. Применение метода опорной стимуляции для реабилитации двигательных функций у детей с различными формами церебрального паралича. Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность головного мозга». М., 2012. С. 324–327. [Matveeva I.A., Petrushanskaya K.A., Semenova K.A. Method of support stimulation for rehabilitation of motor functions in children with various forms of cerebral palsy. Proceedings of the Russian conference “Functional Hemispheric Asymmetry and Brain Plasticity”. Moscow, 2012. P. 324–327. (In Russ.)].
13. Орбели Л.А. Адапционно-трофическая функция нервной системы. Избранные труды. Т. 2. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1962. 608 с. [Orbeli L.A. Adaptive trophic function of the nervous system. Selected works. Vol. 2. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences, 1962. 608 p. (In Russ.)].
14. Преображенская И.Г., Шелякин А.М., Катышева М.В. и др. Влияние афферентного потока с двигательного аппарата на высшие психические функции детей, страдающих церебральными параличами. Физиология человека 1997;23(1):47–9. [Preobrazhenskaya I.G., Shelyakin A.M., Katysheva M.V. et al. Impact of afferent signals from the locomotor system on mental functions of children with cerebral palsy. Fiziologiya cheloveka = Human Physiology 1997;23(1):47–9. (In Russ.)].
15. Саенко И. В., Кремнева Е. И., Глебова О.В. и др. Новые подходы в реабилитации больных с поражениями ЦНС, базирующиеся на гравитационных механизмах. Физиология человека 2017;43(5):118–28. [Saenko I. V., Kremneva E. I., Glebova O.V. et al. New approaches in the rehabilitation of patients with lesions of the central nervous system, based on gravitational mechanisms. Fiziologiya cheloveka = Human Physiology 2017;43(5):118–28. (In Russ.)].
16. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. М.: Антидор, 1999. 384 с. [Semenova K.A. Rehabilitation of patients with residual stage of cerebral palsy. Moscow: Antidor, 1999. 384 p. (In Russ.)].
17. Синельникова А.Н., Кобрин В.И., Яворский А.Б. и др. Взаимодействие зрительного и проприоцептивного анализаторов при поддержании вертикальной позы. Физиология человека 2001;27(3):61–5. [Sinelnikova A.N., Kobrin V.I., Yavorskiy A.B. et al. Interaction between visual and proprioceptive analyzers in maintaining vertical posture. Fiziologiya cheloveka = Human Physiology 2001;27(3):61–5. (In Russ.)].
18. Соколов П.Л. Детский церебральный паралич: дизонтогенез и восстановительное лечение. М., 2012. 217 с. [Sokolov P.L. Cerebral palsy:

- dysontogenesis and restorative treatment. Moscow, 2012. 217 p. (In Russ.)].
19. Хуснутдинова Д.Р. Роль опорной афферентации в поддержании скоростно-силовых свойств и выносливости антигравитационных мышц. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 25 с. [Khusnutdinova D.R. Role of support afferentation in maintaining speed and strength properties and endurance of antigravity muscles. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2007. 25 p. (In Russ.)].
 20. Bassan H., Limperopoulos C., Visconti K. et al. Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics* 2007;120:785–92. DOI: 10.1542/peds.2007-0211.
 21. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67(2):206–7.
 22. Kozlovskaya I.B., Sayenko I.V., Sayenko D.G. et al. Role of support afferentation in control of the tonic muscle activity. *Acta Astronautica* 2007;8:285–94.
 23. Novak I., McIntyre S., Morgan C. et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013;55(10):885–910. DOI: 10.1111/dmcn.12246.
 24. Pirila S., Van der Meere J., Korhonen P. et al. A retrospective neurocognitive study in children with spastic diplegia. *Dev Neuropsychol* 2004;26(3):679–90. DOI: 10.1207/s15326942dn2603_2.

ORCID авторов/ORCID of authors

А. Г. Притыко/A. G. Prityko: <https://orcid.org/0000-0001-8899-4107>

Е. А. Букреева/E. A. Bukreeva: <https://orcid.org/0000-0001-7660-4933>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Клинико-генетические особенности пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *CDKL5*

Е.Л. Дадали^{1,2}, И.А. Акимова¹, Ф.А. Коновалов³, П.А. Шаталов⁴, А.Ю. Красненко⁴,
В.В. Стрельников¹, М.А. Амплеева³

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

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

³ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5;

⁴ООО «Генотек»; Россия, 105120 Москва, Наставнический переулок, 17, стр. 1

Контакты: Ирина Алексеевна Акимова akimova@med-gen.ru

Ранние эпилептические энцефалопатии (РЭЭ) — группа заболеваний, характеризующихся фармакорезистентными эпилептическими приступами, манифестирующими в грудном возрасте и приводящими к задержке психомоторного развития. Наиболее распространенный генетический вариант с X-сцепленным доминантным наследованием — РЭЭ 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *CDKL5*.

В данной работе оценена частота встречаемости данного типа РЭЭ в выборке российских пациентов ($n = 148$) с эпилептическими приступами, манифестирующими в грудном возрасте, и проведен анализ клинико-генетических характеристик. При проведении секвенирования экзона всем пациентам выборки у 15 (10 %) больных в возрасте от 2 мес до 5 лет обнаружены мутации в гене *CDKL5*, что дало основание диагностировать РЭЭ 2-го типа.

Полученные нами результаты проведения клинико-генетических корреляций позволяют предположить, что тяжесть клинических проявлений РЭЭ 2-го типа определяется в основном локализацией мутации и ее влиянием на функцию белкового продукта гена. Это позволяет совершенствовать представления об этиопатогенезе РЭЭ 2-го типа и прогнозировать тяжесть течения заболевания у пациентов с различными аллельными вариантами.

Ключевые слова: ранняя эпилептическая энцефалопатия, эпилептические приступы, *CDKL5*

Для цитирования: Дадали Е.Л., Акимова И.А., Коновалов Ф.А. и др. Клинико-генетические особенности пациентов с ранней эпилептической энцефалопатией 2-го типа, обусловленной мутациями в гене *CDKL5*. Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):28–36.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-28-36

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH TYPE 2 EARLY INFANTILE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY CAUSED BY *CDKL5* GENE MUTATIONS

E.L. Dadali^{1,2}, I.A. Akimova¹, F.A. Kononov³, P.A. Shatalov⁴, A. Yu. Krasnenko⁴,
V.V. Strelnikov¹, M.A. Ampleeva³

¹Medical Genetic Research Center named after acad. N.P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

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

³Genomed LLC; 8/5 Podolskoe Shosse, Moscow 115093, Russia;

⁴Genotek LLC; 17/1 Nastavnicheskij Per., Moscow 105120, Russia

Early infantile epileptic encephalopathies (EIEE) are a group of disorders characterized by pharmacoresistant epileptic seizures manifesting in infancy and leading to psychomotor retardation. The most common genetic variant with X-linked dominant inheritance is type 2 EIEE associated with *CDKL5* gene mutations.

We evaluated the prevalence of this type of EIEE among Russian patients ($n = 148$) with epileptic seizures manifesting in infancy and analyzed their clinical and genetic characteristics. We performed exome sequencing for all patients; 15 (10 %) of them (aged between 2 months and 5 years) were found to have *CDKL5* gene mutations and were, therefore, diagnosed with type 2 EIEE.

The results of correlation analysis suggest that the severity of clinical manifestations of type 2 EIEE is largely determined by the location of mutations affecting the function of the protein encoded by this gene. This is important to ensure better understanding of type 2 EIEE etiology and predict its severity in patients with different allelic variants.

Key words: early infantile epileptic encephalopathy, epileptic seizures, *CDKL5*

For citation: Dadali E.L., Akimova I.A., Konovalov F.A. et al. Clinical and genetic characteristics of patients with type 2 early infantile epileptic encephalopathy caused by *CDKL5* gene mutations. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2019;14(3):28–36.

Введение

Моногенные варианты ранних эпилептических энцефалопатий (РЭЭ) — группа генетически гетерогенных заболеваний, характеризующихся полиморфными фармакорезистентными эпилептическими приступами, манифестирующими в грудном возрасте и приводящими к задержке психомоторного развития. К настоящему времени идентифицировано 65 генов, мутации в которых приводят к развитию РЭЭ. Наибольшее количество генетических вариантов наследуются аутосомно-доминантно (48 %) и аутосомно-рецессивно (42 %). Лишь 7 (10 %) из них обусловлены мутациями в генах, картированных на X-хромосоме (из них по 3 варианта наследуются X-сцепленно рецессивно и X-сцепленно доминантно, и 1 вариант имеет специфический X-сцепленный тип наследования, ограниченный женским полом). Наиболее распространенный генетический вариант с X-сцепленным доминантным наследованием — РЭЭ 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *CDKL5*, состоящем из 23 экзонов.

Ген был впервые картирован в области хромосомы Xp22.3 М. Montini и соавт. в 1998 г. Однако идентификация мутаций в данном гене была проведена лишь в 2004 г. 2 независимыми группами исследователей у больных женского пола с наличием сбалансированных транслокаций и вовлечением локуса гена на X-хромосоме. У всех пациенток выявлялась гипсаритмия на электроэнцефалограмме, а клинические проявления включали инфантильные спазмы, задержку психомоторного и речевого развития [7, 15, 16]. Продукт гена — циклинзависимая протеинкиназа 5-го типа — широко экспрессируется в мозге и принимает участие в формировании структур нервной системы в эмбриональном периоде. К настоящему времени в литературе описано более 200 пациентов с мутациями в гене *CDKL5* и определен спектр клинических симптомов: дебют эпилептических приступов в возрасте до 6 мес, микроцефалия, отсутствие зрительного контакта, стереотипии в кистях, маленькие кисти и стопы, атрофия коры головного мозга, нарушения сна, грубая задержка психомоторного развития и отсутствие речи [2]. Наличие сходства клинических проявлений у пациентов с мутациями в гене *CDKL5* и с синдромом Ретта позволило L.S. Weaving и соавт. в 2004 г. предложить обозначать данный синдром как атипичный синдром Ретта [16]. Однако в соответствии с общепринятой классификацией в каталоге OMIM данный синдром обозначен как РЭЭ 2-го типа. Объяснение сходства клинических проявлений РЭЭ

2-го типа и синдрома Ретта удалось получить в результате изучения этиопатогенетических механизмов этих заболеваний. Показано, что продукт гена *CDKL5*, являясь ферментом, участвует в фосфорилировании белкового продукта гена *MECP2*, ответственного за возникновение синдрома Ретта.

На протяжении длительного времени мутации в гене *CDKL5* были описаны только у больных женского пола, и существовало мнение о том, что эмбрионы мужского пола с мутациями в этом гене элиминируются в пренатальном периоде. Первое описание пациента мужского пола с мутациями в гене *CDKL5* было представлено М. Elia и соавт. в 2008 г.: авторы сообщили о 8 неродственных мальчиках с выраженными симптомами РЭЭ и сделали предположение о существовании более выраженных клинических проявлений заболевания у лиц мужского пола [5]. Увеличение числа наблюдений больных мужского пола с РЭЭ 2-го типа позволило получить противоречивые данные. Так, по мнению J.S. Liang и соавт. [10], выраженность клинических проявлений у лиц обоих полов одинакова, в то время как данные, полученные S. Lilles и соавт. [11], свидетельствуют в пользу большей выраженности клинических проявлений у пациентов мужского пола.

К настоящему времени в гене *CDKL5* описано 255 нуклеотидных замен, 164 из которых классифицируются как патогенные или вероятно патогенные. Известно, что одним из способов установления патогенности нуклеотидной замены является обнаружение ее у нескольких больных со сходными клиническими симптомами, что обуславливает актуальность описания вновь выявленных случаев с ранее идентифицированными нуклеотидными заменами. Наряду с этим существенное значение в совершенствовании представлений об этиопатогенезе наследственных заболеваний имеют сообщения об особенностях клинических проявлений у больных с вновь выявленными мутациями в том или ином гене.

Целью настоящего исследования является оценка частоты встречаемости РЭЭ 2-го типа в выборке российских пациентов с эпилептическими приступами, манифестирующими в грудном возрасте, и анализ клинико-генетических характеристик больных с ранее не описанными и идентифицированными мутациями в гене *CDKL5*.

Материалы и методы

Выборка пациентов с ранними эпилептическими энцефалопатиями включала 148 детей (65 мальчиков и 81 девочка) в возрасте от 4 мес до 15 лет. Всем

больным проводили неврологический осмотр по стандартной методике.

Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг осуществляли в соответствии с международной системой «10–20» с использованием электродных шапок или чашечковых электродов, которые крепили с помощью коллодиевого клея. В соответствии с международной классификацией электроэнцефалографических паттернов интериктальная эпилептиформная активность была разделена на регионарную, мультирегионарную, латерализованную и генерализованную. Магнитно-резонансную томографию головного мозга проводили на аппаратах с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Т, в ряде случаев — по эпилептологическому протоколу [4].

Секвенирование экзона выполняли на секвенаторе Illumina NextSeq 500 (Illumina, США) со средним покрытием не менее 70–100х с применением панели, включающей гены, мутации в которых ответственны за возникновение заболеваний и синдромов, сопровождающихся эпилептическими приступами. Патогенность выявленных нуклеотидных замен оценивали согласно рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), в том числе с использованием контрольных выборок («1000 геномов», ESP6500 и ExAC), программ прогнозирования и специализированных баз данных, и подтверждали секвенированием по Сэнгеру ДНК больных и их родителей [14]. Все замены в гене *CDKL5* обозначены по транскрипту NM_003159.2.

Результаты и обсуждение

В результате проведения секвенирования экзона группе больных с эпилептическими приступами нами выявлено 148 пациентов с различными генетическими вариантами РЭЭ. У 15 (10 %) больных в возрасте от 2 мес до 5 лет обнаружены мутации в гене *CDKL5*, что дало основание диагностировать РЭЭ 2-го типа. Сходные данные о доле РЭЭ 2-го типа в структуре этой группы заболеваний были получены J.R. Lemke и соавт. в 2015 г., которые, анализируя данные базы HGMD, обнаружили, что мутации в гене *CDKL5* выявлены у 11 % больных в группе моногенных РЭЭ [9].

Клинико-генетические характеристики выявленных нами больных с РЭЭ 2-го типа суммированы в таблице.

У наблюдаемых нами больных первые приступы возникали без видимой причины в возрастном диапазоне от 2 сут до 6 мес жизни, что согласуется с данными литературы и, по мнению ряда авторов, позволяет отличить РЭЭ 2-го типа от синдрома Ретта, при котором эпилептические приступы возникают в более позднем возрасте [1]. Характер первых эпилептических приступов варьировал у отдельных больных, однако по мере прогрессирования заболевания у всех

пациентов отмечались полиморфные приступы. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, наблюдавших полиморфные приступы у больных с мутациями в гене *CDKL5* [16].

Увеличение частоты и интенсивности эпилептических приступов приводило к выраженной задержке темпов моторного и психоречевого развития, у больных отсутствовал зрительный контакт, не формировались экспрессивная речь, навыки опрятности и самообслуживания. У 13 из 15 пациентов наблюдалась диффузная мышечная гипотония, которая, по мнению большинства авторов, является одним из патогномичных признаков РЭЭ 2-го типа. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга у 9 пациентов значимых структурных аномалий выявлено не было. Лишь у 6 пациентов обнаружены неспецифические атрофические изменения вещества головного мозга, затрагивающие преимущественно лобные и височные доли.

Интересно отметить, что у 1 наблюдаемой нами больной с ранее описанной мутацией в гене *CDKL5* (р. Arg970Ter, с. 2908C>T) клиническая картина характеризовалась только интеллектуальным дефицитом при отсутствии эпилептических приступов и эпилептиформной активности по результатам видеоэлектроэнцефалографического мониторинга. Сходные данные были получены S. Fehr и соавт. в 2016 г.: в выборке из 192 пациентов авторы выявили 3 больных женского пола (2 %), у которых эпилептических приступов в течение жизни не наблюдалось [6].

Таким образом, при проведении секвенирования экзона нового поколения нами выявлено 15 мутаций в гене *CDKL5*, 2 из которых были описаны ранее, а 13 выявлены впервые. Клиническая картина заболевания у ребенка с описанной ранее мутацией (р. Arg178Trp, с. 532C>T) в гене *CDKL5* была сходна с таковой у пациента с той же мутацией, описанной C. Nemos и соавт. в 2009 г. Как и у нашего больного, у наблюдаемого данными авторами ребенка отмечались фармакорезистентные эпилептические приступы, возникшие в первые месяцы жизни и сопровождавшиеся выраженной задержкой психомоторного развития [12]. Другая ранее описанная мутация (р. Arg970Ter, с. 2908C>T), выявленная ранее у 14-летней пациентки с Ретт-подобным фенотипом и эпилептическими приступами, хорошо поддающимися фармакотерапии, также обнаружена у нашей пациентки в возрасте 7 мес, у которой эпилептические приступы отсутствовали, однако также имел место Ретт-подобный фенотип в виде микроцефалии, задержки психомоторного развития, маленьких кистей и стоп [13]. Как и наши коллеги, мы считаем, что такие умеренные проявления заболевания связаны с тем, что мутация нарушает аминокислотную последовательность в самом конце гена и не оказывает выраженного влияния на функционирование белка.

Клинико-генетические характеристики наблюдаемых нами пациентов с мутацией в гене CDKL5
Clinical and genetic characteristics of patients with CDKL5 gene mutations

Пациент Patient	Пол Gender	Мутация Mutation	Возраст на момент осмотра Age at examination	Перинаталь- ный анамнез отягощен Perinatal disorders	Дебют Onset	Семiotика приступов на момент дебюта Type of seizures at onset	Степень задержки психомо- торного развития Grade of psychomotor retardation	Магнитно- резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Микро- цефалия Microcephaly
1	Женский Female	Не описана, с.64+1G>C Not described, c.64+1G>C	3 года 3 years	+	2-е сутки жизни 2nd day of life	Абсансы Absence seizures	+++	Гипоплазия правой височной доли Hypoplasia of the right temporal lobe	+++
2	Женский Female	Не описана, p.Gly22Ala, с.65G>C Not described, p. Gly22Ala, c.65G>C	5 мес 5 months	+	2-е сутки жизни 2nd day of life	Инфантильные спазмы Infantile spasms	++++	Норма Normal	Нет данных No data
3	Женский Female	Не описана, p.Glu60Gln Not described, p. Glu60Gln	3 года 3 years	—	3 мес 3 months	Тонические Tonic seizures	+++	Норма Normal	Нет данных No data
4	Мужской Male	Не описана, с.349dupT Not described, c.349dupT	8 лет 8 years	—	1,5 мес 1.5 months	Тонические Tonic seizures	+++	Гипоплазия височных долей Hypoplasia of the temporal lobes	+++
5	Женский Female	Не описана, p.Leu141Pro, с.422T>C Not described, p. Leu141Pro, c.422T>C	1 год 1 year	+	4 мес 4 months	Офтальмологи- ческие Ophthalmic seizures	++	Норма Normal	++
6	Мужской Male	Не описана, p.Ala166fs, с.495dupT Not described, p. Ala166fs, c.495dupT	2 года 2 years	+	4 мес 4 months	Тонико-клони- ческие Tonic-clonic seizures	+++	Норма Normal	Нет данных No data

Продолжение таблицы
Continuation of table

Пациент Patient	Пол Gender	Мутация Mutation	Возраст на момент осмотра Age at examination	Перинаталь- ный анамнез отягощен Perinatal disorders	Дебют Onset	Семiotика приступов на момент дебюта Type of seizures at onset	Степень задержки психомо- торного развития Grade of psychomotor retardation	Магнитно- резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Микро- цефалия Microcephaly
7	Мужской Male	Описана, p.Arg178Trp, с.532C>T Described, p.Arg178Trp, с.532C>T	1 год 1 year	—	1 мес 1 month	Тонические Tonic seizures	+++	Диффузная кортикальная субатрофия Diffuse cortical subatrophy	—
8	Мужской Male	Не описана, с.744+1G>A Not described, с.744+1G>A	5 мес 5 months	+	2 мес 2 months	Миоклонии Myoclonic seizures	++	Гипоплазия лобных и височных долей, а также мозолистого тела Hypoplasia of the frontal and temporal lobes and corpus callosum	Нет данных No data
9	Женский Female	Не описана, p.Lys496Ter, с.1486A>T Not described, p.Lys496Ter, с.1486A>T	2 года 2 years	+	1 мес 1 month	Миоклонии Myoclonic seizures	+	Норма Normal	—
10	Женский Female	Не описана, p.Arg558fs Not described, p.Arg558fs	1 год 1 year	Нет данных No data	2 мес 2 months	Тонические Tonic seizures	++	Норма Normal	++
11	Женский Female	Не описана, p.Asp618fs Not described, p.Asp618fs	7 мес 7 months	Нет данных No data	6 мес 6 months	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data

Окончание таблицы
End of table

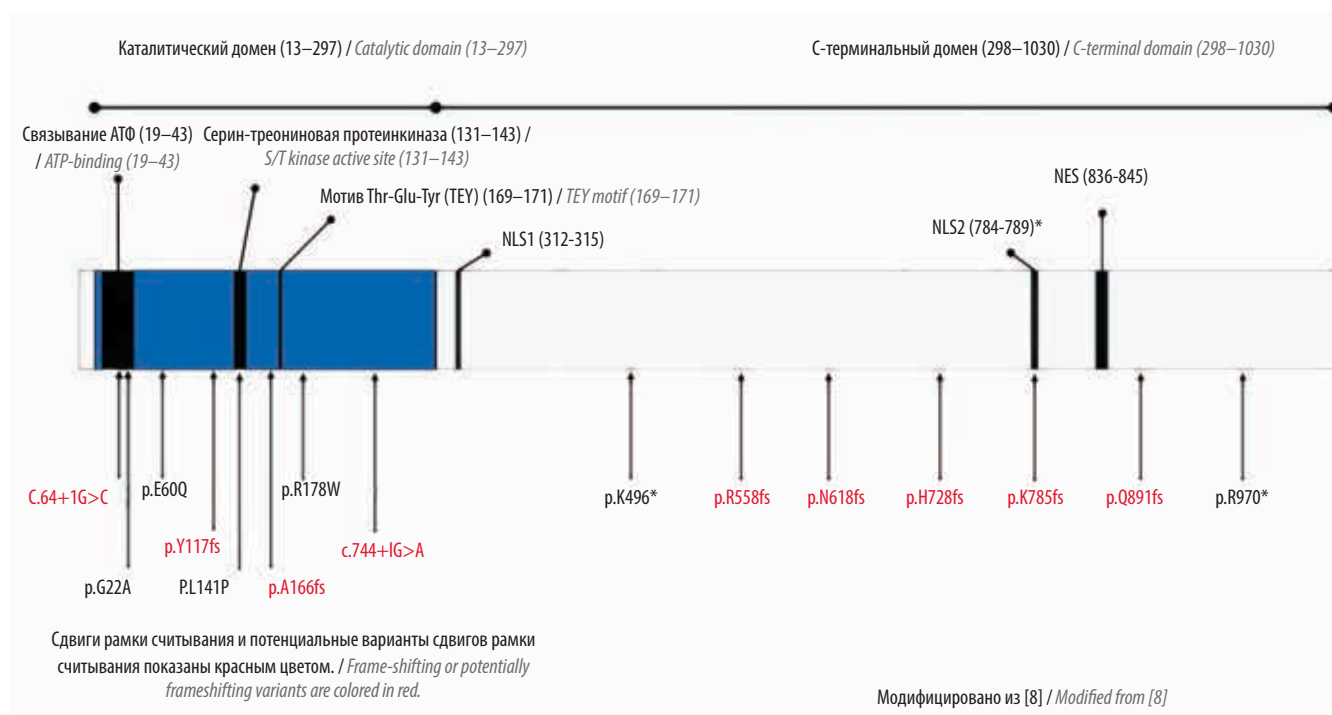
Пациент Patient	Пол Gender	Мутация Mutation	Возраст на момент осмотра Age at examination	Перинаталь- ный анамнез Perinatal disorders	Дебют Onset	Семiotика приступов на момент дебюта Type of seizures at onset	Степень задержки психомо- торного развития Grade of psychomotor retardation	Магнитно- резонансная томография головного мозга Magnetic resonance imaging of the brain	Микро- цефалия Microcephaly
12	Женский Female	Не описана, p.His728Metfs, с.2182delC Not described, p.His728Metfs, с.2182delC	2 года 2 years	+	2-я неделя жизни 2 weeks	Нет данных No data	++	Норма Normal	Нет данных No data
13	Женский Female	Не описана, p.Lys785fs, с.2355_2358delGAAA Not described, p.Lys785fs, с.2355_2358delGAAA	2 года 2 years	+	1 мес 1 month	Тонические Tonic seizures	++++	Диффузная кортикальная субатрофия Diffuse cortical subatrophy	+
14	Женский Female	Не описана, p.Gln891fs, с.2673_2682delGGAAACCCGCA Not described, p.Gln891fs, с.2673_2682delGGAAACCCGCA	7 мес 7 months	+	1 мес 1 month	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
15	Женский Female	Описана, p.Arg970Ter, с.2908C>T Described, p.Arg970Ter, с.2908C>T	7 мес 7 months	+	Задержка психомо- торного развития с рожде- ния, но судорог нет Psychomotor retardation from birth but without seizures	—	+++	Диффузная кортикальная субатрофия Diffuse cortical subatrophy	+++

Известно, что белковый продукт гена состоит из 2 доменов: каталитического, включающего 284 аминокислоты, и С-терминального, состоящего из 732 аминокислот [3]. Важно отметить, что в структуре каталитического домена наиболее значимую роль играет АТФ-связывающий регион, который обеспечивает фосфорилирование белкового продукта гена *MECP2*, ответственного за возникновение синдрома Ретта [8, 17]. К настоящему времени показано, что к нарушению структуры и функции 2 белковых доменов приводит примерно равное количество мутаций в гене. Однако в результате проведения клинико-генетического анализа к настоящему времени не показано четкой корреляции между типом и локализацией мутаций в гене и тяжестью клинических проявлений у больных с РЭЭ 2-го типа. Кроме того, выявлено существование значимого внутрисемейного полиморфизма клинических проявлений. Так, L.S. Weaving и соавт. в 2004 г. описали девочек-близнецов с идентичными мутациями в гене *CDKL5* и различной тяжестью клинических проявлений. У одной из них клиническая картина полностью соответствовала классическому течению РЭЭ (раннее начало фармакорезистентных эпилептических приступов, утрата приобретенных навыков, выраженная задержка психомоторного развития), в то время как у другой наблюдались только аутистические черты поведения и умеренная умственная отсталость [16]. Поскольку несбалансированная инактивация X-хромосомы у девочек не обнаружилась, С. Kilstrup-Nielsen

и соавт. предположили, что фенотипические различия могут быть обусловлены влиянием генов-модификаторов, окружающей среды и эпигенетических факторов [8]. Локализация аминокислотных замен в различных белковых доменах, выявленных у наблюдаемых нами больных, представлена на рисунке.

Как видно из рисунка, мутации, выявленные у наших пациентов, приводили к изменению аминокислотной последовательности 2 белковых доменов: 8 — каталитического домена и 7 — С-терминального. Интересно отметить, что у всех больных мужского пола мутации приводили к изменению структуры каталитического домена, в то время как мутации, выявленные у большинства больных женского пола, приводили к нарушению С-терминального домена. У 2 пациенток с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность АТФ-связывающего региона каталитического домена, заболевание дебютировало в 1-е сутки жизни и характеризовалось более тяжелым течением, в том числе по сравнению с больными мужского пола с мутацией, нарушающей функцию того же каталитического домена, но в других его регионах. Нами не выявлено значимых различий в тяжести течения заболевания у лиц мужского и женского пола, что согласуется с результатами, полученными другими авторами.

Для демонстрации особенностей клинических проявлений больных с мутациями, нарушающими аминокислотную последовательность различных доменов, представляем клинико-генетические



Локализация аминокислотных замен в различных белковых доменах, выявленных у наблюдаемых нами пациентов
Location of amino acid replacements in protein domains identified in our patients

характеристики 2 пациентов женского и мужского пола с мутациями в гене *CDKL5* с нарушениями функций каталитического белкового домена.

Клинический случай 1

Мальчик, 8 лет, родился от неродственного брака, от 1-й, нормально протекавшей беременности, родов на 38-й неделе экстренным кесаревым сечением в связи с острой гипоксией плода, на 3-и сутки от момента начала схваток. Масса тела при рождении — 3750 г, длина тела — 54 см. Закричал сразу. Оценка по шкале Апгар — 8/9 баллов. В 1,5 мес впервые возникли тонические эпилептические приступы, плохо поддающиеся терапии. При осмотре отмечены диффузная мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов и выраженная задержка развития: голову не держит, самостоятельно не садится, не ходит, речи нет, взгляд не фиксирует, в руках предметы не удерживает. Кроме того, у ребенка присутствуют микроцефалия, маленькие кисти и стопы и стереотипные движения — высовывает язык, хлопает в ладоши. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлена атрофия височных отделов. При проведении электроэнцефалографии отмечена генерализованная эпилептиформная активность.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и магнитно-резонансной томографии предполагалось наличие РЭЭ 2-го типа. Для уточнения диагноза ребенку было проведено секвенирование экзона, в результате которого была выявлена ранее не описанная мутация с.349dupT (р. Tyr117fs), приводящая к сдвигу рамки считывания, начиная с 117-го кодона гена *CDKL5*. Проведена верификация мутации секвенированием по Сэнгеру, в результате которого наличие мутации было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствует о ее происхождении *de novo*.

Выявленная у пробанда нуклеотидная замена в гене *CDKL5* не была ранее описана, что не позволяло однозначно признать ее патогенной. Оценку патогенности мутации проводили согласно рекомендациям ACMG [14]. На основании ее отсутствия в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500, ExAC и данных о том, что она нарушает синтез полноразмерного белка, мутация с.349dupT была отнесена к категории «вероятно патогенная». Отсутствие мутации у родителей пробанда позволило отнести ее к категории «патогенная» и считать ее причиной заболевания у пациента.

Клинический случай 2

Девочка, 5 мес, родилась от неродственного брака, от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза, самостоятельных родов на 41-й неделе с тугим обвитием пуповины вокруг шеи и асфиксией. Масса тела при рождении — 3700 г, длина тела — 57 см. Закричала не сразу. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На 2-е сутки жизни впервые возникли эпилептические спазмы, плохо

поддающиеся терапии. При осмотре отмечались диффузная мышечная гипотония, снижение сухожильных рефлексов и задержка развития: голову не держит, взгляд не фиксирует. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга патологии не выявлено. При проведении электроэнцефалографии отмечалась мультирегиональная и диффузная эпилептиформная активность.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра и магнитно-резонансной томографии предполагалось наличие одного из моногенных вариантов РЭЭ. Для уточнения диагноза ребенку было проведено секвенирование экзона, в результате которого была выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация с.65G>C (р. Gly22Ala) в гене *CDKL5*, приводящая к замене аминокислоты в 22-й позиции белка. Проведена верификация мутации секвенированием по Сэнгеру, в результате которого наличие мутации было подтверждено. У родителей данной мутации не обнаружено, что свидетельствует о ее происхождении *de novo*.

Выявленная у пробанда нуклеотидная замена в гене *CDKL5* не была ранее описана, что не позволяло однозначно признать ее патогенной. Оценку патогенности мутации проводили согласно рекомендациям ACMG [14]. На основании ее отсутствия в контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500, ExAC и данных о том, что она нарушает синтез полноразмерного белка, мутация с.349dupT была отнесена к категории «вероятно патогенная». Отсутствие мутации у родителей пробанда позволило отнести ее к категории «патогенная» и считать ее причиной заболевания у пациентки.

Выводы

Ранняя эпилептическая энцефалопатия 2-го типа, обусловленная мутациями в гене *CDKL5*, — один из редких генетических вариантов моногенных эпилепсий с X-сцепленным доминантным типом наследования. В обследованной нами выборке пациентов с РЭЭ, диагностированными с помощью секвенирования нового поколения, доля этого варианта составила 10 %. Из 15 обнаруженных нами мутаций 13 выявлены впервые. Клинические проявления у больных с вновь выявленными мутациями в целом соответствовали таковым у больных с другими мутациями в гене *CDKL5*. Как и большинству исследователей, нам не удалось установить значимых различий в особенностях клинических проявлений у больных мужского и женского пола. Полученные нами результаты проведения клинико — генетических корреляций позволяют предположить, что тяжесть клинических проявлений РЭЭ 2-го типа определяется в основном локализацией мутации и ее влиянием на функцию белкового продукта гена. Так, у 2 пациенток с мутациями в гене *CDKL5*, нарушавшими аминокислотную последовательность АТФ-связывающего региона каталитического домена, заболевание

дебютировало в 1-е сутки жизни тяжелыми фармако-резистентными эпилептическими приступами, сопровождавшимися выраженной задержкой темпов психомоторного развития, тогда как у пациентки с мутацией, приводящей к изменению структуры концевой участка C-терминального домена, отмечалась лишь умеренная задержка темпов моторного и психоречевого развития, а эпилептические приступы отсутствовали.

Таким образом, описание клинико-генетических характеристик пациентов с вновь выявленными мутациями в гене *CDKL5* и оценка влияния этих мутаций на функционирование различных белковых доменов позволяют совершенствовать представления об этиопатогенезе РЭЭ 2-го типа и прогнозировать тяжесть течения заболевания у пациентов с различными аллельными вариантами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bahi-Buisson N., Bienvenu T. *CDKL5*-related disorders: from clinical description to molecular genetics. *Mol Syndromol* 2012;2(3–5):137–52. DOI: 000331333.
2. Bahi-Buisson N., Villeneuve N., Caietta E. et al. Recurrent mutations in the *CDKL5* gene: genotype-phenotype relationships. *Am J Med Genet A* 2012;158A(7):1612–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.35401.
3. Bertani L., Rusconi L., Bolognese F. et al. Functional consequences of mutations in *CDKL5*, an X-linked gene involved in infantile spasms and mental retardation. *J Biol Chem* 2006;281(42):32048–56. DOI: 10.1074/jbc.M606325200.
4. Neuroimaging in epilepsy. Ed. by H. Chugani. Oxford Scholarship, 2010. DOI: 10.1093/acprof:oso/9780195342765.003.0001.
5. Elia M., Falco M., Ferri R. et al. *CDKL5* mutations in boys with severe encephalopathy and early-onset intractable epilepsy. *Neurology* 2008;71:997–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000326592.37105.88.
6. Fehr S., Wong K., Chin R. et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the *CDKL5* disorder. *Neurology* 2016;87(21):2206–13. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003352.
7. Kalscheuer V.M., Tao J., Donnelly A. et al. Disruption of the serine/threonine kinase 9 gene causes severe X-linked infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2003;72:1401–11. DOI: 10.1086/375538.
8. Kilstrup-Nielsen C., Rusconi L., La Montanara P. et al. What we know and would like to know about *CDKL5* and its involvement in epileptic encephalopathy. *Neural Plast* 2012;2012:728267. DOI: 10.1155/2012/728267.
9. Lemke J.R., Syrbe S. Epileptic encephalopathies in childhood: the role of genetic testing. *Semin Neurol* 2015;35(3):310–22. DOI: 10.1055/s-0035-1552623.
10. Liang J.S., Shimojima K., Takayama R. et al. *CDKL5* alterations lead to early epileptic encephalopathy in both genders. *Epilepsia* 2011;52(10):1835–42. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03174.x.
11. Lilles S., Talvik I., Noormets K. et al. *CDKL5* gene-related epileptic encephalopathy in Estonia: four cases, one novel mutation causing severe phenotype in a boy, and overview of the literature. *Neuropediatrics* 2016;47(6):361–7. DOI: 10.1055/s-0036-1586730.
12. Nemos C., Lambert L., Giuliano F. et al. Mutational spectrum of *CDKL5* in early-onset encephalopathies: a study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clin Genet* 2009;76:357–71. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01194.x.
13. Psoni S., Willems P.J., Kanavakis E. et al. A novel p.Arg970X mutation in the last exon of the *CDKL5* gene resulting in late-onset seizure disorder. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(2):188–91. DOI: 10.1016/j.ejpn.2009.03.006.
14. Rehm H.L., Bale S.J., Bayrak-Toydemir P. et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 2013;15(9):733–47. DOI: 10.1038/gim.2013.92.
15. Tao J., Van Esch H., Hagedorn-Greiwe M. et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (*CDKL5/STK9*) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75(6):1149–54. DOI: 10.1086/426460.
16. Weaving L.S., Christodoulou J., Williamson S.L. et al. Mutations of *CDKL5* cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:1079–93. DOI: 10.1086/426462.
17. Williamson S.L., Giudici L., Kilstrup-Nielsen C. et al. A novel transcript of cyclin-dependent kinase-like 5 (*CDKL5*) has an alternative C-terminus and is the predominant transcript in brain. *Hum Genet* 2012;131(2):187–200. DOI: 10.1007/s00439-011-1058-x.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.Л. Дадали/E.L. Dadali: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>
И.А. Акимова/I.A. Akimova: <https://orcid.org/0000-0002-9092-6581>
М.А. Амплеева/M.A. Ampleeva: <https://orcid.org/0000-0001-5602-2805>

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания Минобрнауки России на выполнение научно-исследовательских работ в 2019 г.

Financing. The study was performed as part of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia to carry out research work in 2019.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 03.10.2018. **Принята к публикации:** 20.09.2019.

Article received: 03.10.2018. **Accepted for publication:** 20.09.2019.

Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы)

О.А. Пылаева, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

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

Россия, 119579 Россия, Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Ольга Анатольевна Пылаева center@epileptologist.ru

С учетом того, что эпилепсия относится к хроническим заболеваниям нервной системы, требующим длительной многолетней терапии и регулярного ежедневного приема антиэпилептических препаратов, важную роль для качества жизни больных играет хорошая переносимость лечения. Основной целью лечения эпилепсии является создание баланса между эффективностью и переносимостью терапии. Авторы представляют обзор литературы по вопросам переносимости и безопасности антиэпилептической терапии. Сделан акцент на препараты вальпроевой кислоты, применяющиеся в лечении эпилепсии уже более 57 лет — за столь длительный период лечения вальпроат продолжает оставаться базовым препаратом с доказанно высокой эффективностью и хорошо изученными безопасностью и переносимостью. В том числе рассматриваются проблемы аггравации эпилепсии, связанной с приемом антиэпилептических препаратов, действие антиэпилептических препаратов на когнитивные функции, поведение и психическую сферу, актуальные вопросы переносимости и безопасности применения антиэпилептических препаратов у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический приступ, антиэпилептическая терапия, антиэпилептический препарат, вальпроат, эффективность, переносимость, безопасность терапии

Для цитирования: Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Актуальные вопросы безопасности и переносимости антиэпилептической терапии: акцент на применение препаратов вальпроевой кислоты (обзор литературы). Русский журнал детской неврологии 2019;14(3):37–58.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-3-37-58

SAFETY AND TOLERABILITY OF ANTIEPILEPTIC THERAPY: EMPHASIS ON THE USE OF VALPROATES (LITERATURE REVIEW)

O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin

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

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

Since epilepsy is a chronic disease of the nervous system that requires long-term therapy and regular intake of antiepileptic drugs, good tolerability of therapy is crucial for the quality of life of these patients. The main aim of antiepileptic treatment is the creation of a balance between the efficacy and tolerability of therapy. This literature review analyzes tolerability and safety of antiepileptic therapy. We paid particular attention to valproate, a drug that has been used for the treatment of epilepsy for more than 57 years. Valproate remains a basic drug with high efficacy and well-studied safety and tolerability. This review also covers the problems of epilepsy aggravation in response to some antiepileptic drugs, effects of antiepileptic drugs on cognitive functions, behavior, and mental sphere, as well as the issues of tolerability and safety of antiepileptic drugs in women of reproductive age.

Key words: epilepsy, epileptic seizure, antiepileptic therapy, antiepileptic drug, valproate, efficacy, tolerability, safety of therapy

For citation: Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Safety and tolerability of antiepileptic therapy: emphasis on the use of valproates (literature review). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(3):37–58.

Введение

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 % [3, 13]. Тем не менее остается нерешенным еще целый ряд вопросов,

включая достаточно высокую частоту резистентных к лечению форм заболевания (не менее 30 %) [52, 53] и проблемы, связанные со снижением качества жизни при эпилепсии. В связи с этим особенно актуальной проблемой остается переносимость и безопасность антиэпилептических препаратов (АЭП). С учетом того, что эпилепсия относится к хроническим заболеваниям нервной системы, требующим длительной многолетней терапии и регулярного ежедневного приема АЭП, важную роль для качества жизни больных имеет хорошая переносимость лечения. Однако в настоящее время нет ни одного АЭП, полностью лишённого побочных эффектов (ПЭ). Частота медикаментозных осложнений при антиэпилептической терапии достигает, по данным разных авторов, 7–25 % [3, 7, 13]. При этом возможны как ПЭ со стороны центральной нервной системы, включая когнитивные функции и психическую сферу, так и негативное влияние препаратов на внутренние органы (табл. 1). В некоторых случаях ПЭ АЭП могут снижать качество жизни, а также социальную и семейную адаптацию в большей степени, чем само заболевание [4, 10]. При появлении серьезных ПЭ возникает необходимость изменения схемы терапии. И это решение особенно сложно принять, если препарат оказался эффективен как средство контроля приступов и привел к их прекращению. При выборе АЭП следует стремиться к достижению наиболее благоприятного компромисса между частотой приступов и выраженностью ПЭ у каждого конкретного пациента [4, 7, 13]. По мнению С.Р. Panayiotopoulos (2007, 2010), «не следует стремиться достичь свободы от приступов ценой серьезных ПЭ, связанных с лечением. Лечение не должно переноситься тяжелее, чем само заболевание» [64, 65].

В настоящее время АЭП I поколения (старые АЭП) (барбитураты, феноитин) применяются ограниченно — при тяжелых резистентных формах эпилепсии и только в качестве дополнительного препарата (не в монотерапии). Карбамазепин и препараты вальпроевой кислоты сохраняют позицию базовых препаратов для лечения эпилепсии (их называют традиционными, или стандартными, или антиконвульсантами первой очереди выбора) [4, 13]. В последние годы создан ряд новых АЭП: ламотриджин, окскарбазепин, леветирацетам, бриварацетам, лакосамид, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, руфинамид, зонисамид, эсикарбазепин, прегабалин, перампанел и др. И хотя их число на настоящий момент превышает 15, препараты вальпроевой кислоты и карбамазепин до настоящего времени сохраняют позицию «золотого стандарта» в лечении эпилепсии [65, 68]. Несмотря на то что новые АЭП создавались с учетом прошлого опыта и их конкурентоспособность должна базироваться на принципах высоких стандартов эффективности и безопасности (не меньшая эффективность по сравнению с традиционными АЭП и более благоприятные параметры безопасности), в настоящее время ни один из АЭП (включая препараты последнего поколения) нельзя назвать абсолютно безопасным [3, 4]. Более того, сравнительные исследования эффективности новых и традиционных АЭП нередко показывают лучшую эффективность и переносимость базовой терапии [28]. Поэтому идеального антиконвульсанта пока не существует. Не исключено, что создание его невозможно.

Важно отметить, что безопасность и переносимость новых АЭП в настоящее время еще не до конца изучена, в отличие от тех препаратов, которые применяются

Таблица 1. Наиболее распространенные побочные эффекты антиэпилептических препаратов [4, 10]

Table 1. Most common adverse events associated with antiepileptic drugs [4, 10]

Препарат Drug	Основные побочные эффекты Main adverse events
Вальпроат Valproate	Алопеция, тошнота, увеличение массы тела, тромбоцитопения, тремор, дисменорея, токсический гепатит (крайне редко) Alopecia, nausea, weight gain, thrombocytopenia, tremor, dysmenorrhea, toxic hepatitis (extremely rare)
Карбамазепин/ окскарбазепин Carbamazepine/ oxcarbazepine	Диплопия, лейкопения, кожная сыпь. Может вызывать аггравацию приступов (абсансы, миоклонус) Diplopia, leukopenia, skin rash. Can cause aggravation of seizures (absence seizures, myoclonus)
Топирамат Topiramate	Снижение аппетита и массы тела, транзиторные когнитивные и речевые нарушения, гипогидроз, психоз (редко), парестезии Decreased appetite, weight loss, transient cognitive and speech disorders, hypohydrosis, psychosis (rare), paresthesia
Леветирацетам Levetiracetam	Возбудимость, агрессивность, нарушения сна, психоз Excitability, aggressiveness, sleep disorders, psychosis
Ламотриджин Lamotrigine	Кожная сыпь (>5 % случаев), системная аллергическая реакция, головная боль. Может вызывать аггравацию миоклонуса Skin rash (>5 % of cases), systemic allergic reaction, headache. Can cause aggravation of myoclonus

Окончание таблицы 1

End of table 1

Препарат Drug	Основные побочные эффекты Main adverse events
Сукцинимиды Succinimides	Икота, тошнота, диарея, анорексия, сонливость, головная боль Hiccups, nausea, diarrhea, anorexia, drowsiness, headache
Вигабатрин Vigabatrin	Сужение полей зрения, возбуждение, бессонница. Может вызывать аггравацию приступов (абсансы, миоклонус) Narrowing of the visual fields, agitation, insomnia. Can cause aggravation of seizures (absence seizures, myoclonus)
Сультиаи Sultiam	Тахипноэ, гиперпноэ, парестезии, головокружение Tachypnea, hyperpnea, paresthesia, dizziness
Фенобарбитал Phenobarbital	Сонливость, снижение внимания и скорости реакции, снижение школьной успеваемости, гиперактивность, гипосексуальность Drowsiness, decreased attention and reaction speed, poorer school performance, hyperactivity, hyposexuality
Фенитоин Phenytoin	Гиперплазия десен, гирсутизм, аменорея, агранулоцитоз, анемия, тремор, атаксия, полиневропатия, когнитивные нарушения, кожная сыпь, острая токсическая энцефалопатия (редко) Gingival hyperplasia, hirsutism, amenorrhea, agranulocytosis, anemia, tremor, ataxia, polyneuropathy, cognitive impairments, skin rash, acute toxic encephalopathy (rare)
Клоназепам Clonazepam	Сонливость, атаксия, возбуждение, психоз, гиперсаливация, нарушения дыхания, гипосексуальность Drowsiness, ataxia, agitation, psychosis, hypersalivation, respiratory disorders, hyposexuality
Лакосамид Lacosamide	Головокружение, диплопия, атаксия, тошнота, тремор, сонливость, головная боль, депрессия Dizziness, diplopia, ataxia, nausea, tremor, drowsiness, headache, depression
Зонисамид Zonisamide	Вялость, снижение скорости реакции, снижение аппетита и массы тела, атаксия, психоз (редко), гипогидроз, метаболический ацидоз Lethargy, decreased reaction speed, decreased appetite, weight loss, ataxia, psychosis (rare), hypohydrosis, metabolic acidosis
Перампанел Perampanel	Сонливость, атаксия, агрессивность, тревога Drowsiness, ataxia, aggression, anxiety
Руфинамид Rufinamide	Сонливость, головная боль, головокружение, вялость, тошнота, рвота Drowsiness, headache, dizziness, lethargy, nausea, vomiting
Бриварацетам Brivaracetam	Сонливость, головокружение, вялость, тошнота Drowsiness, dizziness, lethargy, nausea
Стирипентол Stiripentol	Анорексия, снижение массы тела, бессонница, сонливость, гипотония, дистония Anorexia, weight loss, insomnia, drowsiness, hypotension, dystonia

уже многие годы. Нередко сообщения о так называемых хронических ПЭ появляются через несколько месяцев или даже лет после начала приема препарата. Таким образом, судить о безопасности АЭП возможно только через несколько лет после его широкого внедрения в клиническую практику [4, 13]. Наиболее ярким примером являются описания случаев развития коллагеноза через несколько лет (до 8 лет) после начала применения этосуксимида или карбамазепина [78].

Также важно отметить невозможность экстраполяции данных, полученных в подробных исследованиях взрослых пациентов, на детскую популяцию. Появление новых АЭП как врачи, так и пациенты всегда воспринимают с энтузиазмом и надеждой. Однако

применение новых АЭП у детей всегда сопряжено с серьезной проблемой — препарат получает одобрение к применению у детей в качестве дополнительного на основании результатов клинических исследований, включавших взрослых пациентов. Полученные в этих исследованиях данные экстраполируются на популяцию пациентов детского возраста. Однако у детей существуют специфические аспекты переносимости, включая органоспецифическую токсичность и влияние на развитие, поведение и когнитивные функции. Эти вопросы остаются нерешенными к тому времени, когда новый АЭП получает одобрение к применению у детей. Со временем список ПЭ препарата может расширяться, так как в процессе применения у детей

появляются новые данные о специфических эффектах АЭП в детской популяции [50].

Эффективность вальпроата

Общие аспекты. Противосудорожные свойства вальпроевой кислоты были открыты в 1962 г. Уже более 57 лет вальпроевая кислота и ее соли широко применяются в лечении эпилепсии у пациентов любого возраста, включая детей [20, 21] и пожилых людей [76, 68], и стойко удерживают позицию препаратов первого выбора. Препараты карбамазепина высокоэффективны, однако имеют более узкий спектр терапевтического действия (они широко применяются при фокальных приступах, но не рекомендуются при многих формах идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), так как могут вызывать аггравацию абсансов, миоклонических приступов и некоторых других типов приступов). По данным многочисленных исследований, при монотерапии препаратами вальпроевой кислоты стойкую многолетнюю ремиссию удается достигнуть более чем у 50 % пациентов. Этот показатель значительно выше при лечении вальпроатами, чем препаратами других групп, также используемыми в виде монотерапии, и составляет 52 % в общей группе больных эпилепсией [65], 59 % — у больных с генерализованными формами эпилепсии и 44,5 % — у пациентов с парциальными формами [27, 34, 61]. При ИГЭ у 85 %, а при отдельных формах ИГЭ (детская абсансная эпилепсия, эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами, юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)) — у 90 % и более пациентов может быть достигнута ремиссия на фоне монотерапии вальпроатами [4, 13].

Международные рекомендации. Представляем международные рекомендации и рекомендации экспертов по применению АЭП в лечении эпилепсии.

Ориентиром для выбора 1-го АЭП служат международные и национальные рекомендации (прежде всего рекомендации International League Against Epilepsy

(ILAE) (табл. 2), национальные рекомендации, рекомендации отдельных эпилептологических центров, экспертов в эпилептологии и личный опыт врача. Окончательный выбор АЭП всегда является прерогативой лечащего врача.

Комментируя представленные данные, следует отметить, что метаанализ по эффективности препаратов приводит некие «усредненные» показатели, которым далеко не всегда следует слепо доверять. Так, например, всем специалистам абсолютно очевидна высочайшая эффективность окскарбазепина при структурных фокальных эпилепсиях у взрослых, вальпроата — при ЮМЭ, вальпроата и сульиама — при роландической эпилепсии. Однако в данных случаях, согласно результатам T. Glauser и соавт. (2013), эта «очевидность» проявляется уровнем доказательности всего лишь класса C и D!

В качестве мнения эксперта приводим данные C. P. Panayotopoulos (2010) (табл. 3, 4).

Представленные рекомендации по терапии эпилепсии отражают широкий спектр действия вальпроата и эффективность препарата в лечении различных типов приступов и форм эпилепсии, отсутствие аггравации. При многих формах вальпроат сохраняет позицию препарата первого выбора, включая абсансы у детей (рекомендации класса A), фокальные приступы у взрослых (класс B) и у детей (класс C), роландическую эпилепсию (класс C, однако отсутствуют АЭП для этого заболевания, имеющие рекомендации класса A, B), ЮМЭ (рекомендации класса D, однако отсутствуют АЭП для этого заболевания, имеющие рекомендации класса A, B и C). При этом нет ни одной формы эпилепсии и типа приступов, при которых вальпроат был бы заведомо неэффективен или противопоказан.

Данные сравнительных исследований. Со времени появления первых из новых АЭП постоянно проводятся сравнительные исследования, целью которых является доказательство не меньшей эффективности новых АЭП по сравнению с традиционными, а также

Таблица 2. Рекомендации ILAE по инициальной монотерапии антиэпилептическими препаратами при различных типах эпилептических приступов и эпилептических синдромах (T. Glauser и соавт., 2013)

Table 2. ILAE recommendations for initial monotherapy with antiepileptic drugs in patients with different types of epileptic seizures and epileptic syndromes (T. Glauser et al., 2013)

Тип приступов или эпилептический синдром Type of seizures or epileptic syndrome	Число исследований класса I Number of class I studies	Число исследований класса II Number of class II studies	Число исследований класса III Number of class III studies	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление препаратов в алфавитном порядке) Evidence level for drug efficacy (drugs in alphabetical order)
Фокальные приступы у взрослых Focal seizures in adults	4	1	34	A*: CBZ, LEV, PHT, ZNS. B: VPA. C: GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB. D: CZP, PRM

Окончание таблицы 2

End of table 2

Тип приступов или эпилептический синдром Type of seizures or epileptic syndrome	Число исследований класса I Number of class I studies	Число исследований класса II Number of class II studies	Число исследований класса III Number of class III studies	Доказательный уровень эффективности препарата (перечисление препаратов в алфавитном порядке) Evidence level for drug efficacy (drugs in alphabetical order)
Фокальные приступы у детей Focal seizures in children	1	0	19	A: OXC. B: нет. B: none. C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB. D: CLB, CZP, LTG, ZNS
Абсансы у детей Absence seizures in children	1	0	7	A: ETM, VPA. B: нет. B: none. C: LTG. D: нет. D: none
Роландическая эпилепсия Rolandic epilepsy	0	0	3	A: нет. A: none. B: нет. B: none. C: CBZ, VPA. D: GBP, LEV, OXC, STM
Юношеская миоклоническая эпилепсия Juvenile myoclonic epilepsy	0	0	1	A: нет. A: none. B: нет. B: none. C: нет. C: none. D: TPM, VPA

Примечание. CBZ — карбамазепин, CLB — клобазам, CZP — клоназепам, GBP — габапентин, ETM — этосуксимид, LEV — леветирацетам, LTG — ламотриджин, OXC — окскарбазепин, PB — фенобарбитал, PHT — фенитоин, PRM — примидон, STM — сультиам, TPM — топирамат, ZNS — зонисамид, VPA — вальпроат, VGB — вигабатрин.

*Уровни доказательности: A — 1 или более исследований I класса (или) 2 или более исследований II класса — эффективность данного антиэпилептического препарата при данной форме эпилепсии у данной категории пациентов установлена; B — 1 исследование или метаанализ II класса — антиэпилептический препарат вероятно эффективен; C — 2 или более исследований III класса — антиэпилептический препарат возможно эффективен; D — 1 исследование III класса или экспертная оценка, мнение опытных врачей — антиэпилептический препарат потенциально эффективен.

Note. CBZ — carbamazepine, CLB — clobazam, CZP — clonazepam, GBP — gabapentin, ETM — ethosuximide, LEV — levetiracetam, LTG — lamotrigine, OXC — oxcarbazepine, PB — phenobarbital, PHT — phenytoin, PRM — primidone, STM — sultiam, TPM — topiramate, ZNS — zonisamide, VPA — valproate, VGB — vigabatrin.

*Levels of evidence: A — at least one class I study (or) at least two class II studies; the drug is established as effective for this form of epilepsy and in this category of patients; B — one class II study or class II meta-analysis; the drug is probably effective; C — at least two class III studies; the drug is possibly effective; D — one class III study or expert committee reports and opinions from experienced clinicians; the drug is potentially effective.

сходных или более благоприятных показателей эффективности новых АЭП. Одним из наиболее масштабных и фундаментальных было SANAD (Standard and New Antiepileptic Drugs — сравнение стандартных и новых АЭП) — открытое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование класса III, целью которого являлось сравнение эффективности и переносимости основных традиционных и новых АЭП (карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина и топирамата) в лечении эпилепсии [28]. Исследование проводилось на базе амбулаторных

отделений клиник в Великобритании. Эффективность и переносимость терапии изучались во всех возрастных группах: от детского до пожилого возраста. В том числе пациенты ($n = 1721$) с фокальными приступами, для которых в качестве стандарта антиэпилептической терапии (стандартного препарата первого выбора) рассматривался карбамазепин, были случайным образом распределены для приема карбамазепина, габапентина, ламотриджина, окскарбазепина или топирамата. Данное исследование показало некоторое преимущество ламотриджина над карбамазепином по переносимости

Таблица 3. Рекомендации по применению новых и старых антиэпилептических препаратов в лечении эпилептических приступов и основных эпилептических синдромов (С.Р. Panayotopoulos, 2010, с изменениями)

Table 3. Recommendations for the use of new and old antiepileptic drugs in the treatment of epileptic seizures and main epileptic syndromes (C.P. Panayotopoulos, 2010, with amendments)

Эпилептические приступы/синдромы Epileptic seizures/syndromes	Антиэпилептические препараты первого выбора в порядке убывания значимости — в отдельности для старых и новых препаратов (новые выделены курсивом) First-line antiepileptic drugs in descending order of significance: separately for old and new drugs (new in italics)	Антиэпилептические препараты второго выбора в порядке убывания значимости — в отдельности для старых и новых препаратов (новые выделены курсивом) Second-line antiepileptic drugs in descending order of significance: separately for old and new drugs (new in italics)
Фокальные (простые и сложные) приступы с вторичной генерализацией или без нее Focal (simple and complex) seizures with or without secondary generalization	Карbamазепин, фенитоин, фенобарбитал. <i>Леветирацетам, окскарбазепин, ламотриджин, топирамат</i> Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. <i>Levetiracetam, oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate</i>	Клобазам, вальпроат. <i>Лакосамид, габапентин, зонисамид, прегабалин, тиагабин</i> Clobazam, valproate. <i>Lacosamide, gabapentin, zonisamide, pregabalin, tiagabine</i>
Изолированные генерализованные судорожные приступы Isolated generalized convulsive seizures	Вальпроат, фенобарбитал, фенитоин. <i>Леветирацетам, ламотриджин, топирамат</i> Valproate, phenobarbital, phenytoin. <i>Levetiracetam, lamotrigine, topiramate</i>	Карbamазепин. <i>Окскарбазепин</i> Carbamazepine. <i>Oxcarbazepine</i>
Изолированные миоклонические приступы Isolated myoclonic seizures	Клоназепам, вальпроат, фенобарбитал. <i>Леветирацетам</i> Clonazepam, valproate, phenobarbital. <i>Levetiracetam</i>	Фенитоин, этосуксимид. <i>Топирамат, зонисамид</i> Phenytoin, ethosuximide. <i>Topiramate, zonisamide</i>
Изолированные абсансы (типичные и атипичные) Isolated absence seizures (typical and atypical)	Вальпроат, этосуксимид. <i>Ламотриджин</i> Valproate, ethosuximide. <i>Lamotrigine</i>	Клоназепам. <i>Леветирацетам, зонисамид, топирамат</i> Clonazepam. <i>Levetiracetam, zonisamide, topiramate</i>
Негативный миоклонус и атонические приступы Negative myoclonus and atonic seizures	Этосуксимид, вальпроат. <i>Леветирацетам</i> Ethosuximide, valproate. <i>Levetiracetam</i>	Клоназепам. <i>Зонисамид, топирамат</i> Clonazepam. <i>Zonisamide, topiramate</i>
Тонические приступы Tonic seizures	Вальпроат, фенитоин, фенобарбитал. <i>Топирамат, ламотриджин</i> Valproate, phenytoin, phenobarbital. <i>Topiramate, lamotrigine</i>	Клоназепам, клобазам, <i>Зонисамид</i> Clonazepam, clobazam, <i>Zonisamide</i>

Таблица 4. Эффективность основных антиэпилептических препаратов при различных типах эпилептических приступов (С.Р. Panayotopoulos, 2007, 2010, с изменениями)

Table 4. Efficacy of main antiepileptic drugs for various types of epileptic seizures (C.P. Panayotopoulos, 2007, 2010, with amendments)

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Тип приступов Type of seizures				
	Фокальные (простые или сложные) Focal (simple or complex)	Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	Генерализованные тонико-клонические Generalized tonic-clonic	Миоклонические Myoclonic	Абсансы Absence
Вальпроат Valproate	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective

Окончание таблицы 4

End of table 4

Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Тип приступов Type of seizures				
	Фокальные (простые или сложные) Focal (simple or complex)	Билатеральные тонико-клонические Bilateral tonic-clonic	Генерализованные тонико-клонические Generalized tonic-clonic	Миоклонические Myoclonic	Абсансы Absence
Карбамазепин Carbamazepine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Клобазам Clobazam	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?
Клоназепам Clonazepam	Эффективен? Effective?	Эффективен? Effective?	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Этосуксимид Ethosuximide	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?	Эффективен Effective	Эффективен Effective
Габапентин Gabapentin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Ламотриджин Lamotrigine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Эффективен Effective
Леветирацетам Levetiracetam	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?
Окскарбазепин Oxcarbazepine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Фенобарбитал Phenobarbital	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Вызывает аггравацию? Causes aggravation?
Фенитоин Phenytoin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Прегабалин Pregabalin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неизвестно Unknown	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Неизвестно Unknown
Тиагабин Tiagabine	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Топирамат Topiramate	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?
Вигабатрин Vigabatrin	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Неэффективен Ineffective	Вызывает аггравацию Causes aggravation	Вызывает аггравацию Causes aggravation
Зонисамид Zonisamide	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен Effective	Эффективен? Effective?

и не меньшую эффективность, а следовательно, и возможные перспективы в лечении фокальных приступов. В лечении ИГЭ вальпроат имел значимое преимущество перед топираматом и ламотриджином. Препаратом первого выбора в лечении ИГЭ, по данным авторов исследования, остается вальпроат [28, 57].

В исследовании А. Bertsche и соавт. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 мес до 16,9 года). Авторы проанализировали истории болезни пациентов, которым в качестве инициальной монотерапии был назначен леветирацетам, вальпроат или окскарбазепин в период между 2007 и 2011 г., и регистрировали долю пациентов с неудачей лечения в результате неэффективности препарата или появления непереносимых ПЭ инициальной монотерапии. Неудача лечения зарегистрирована у 29 (48 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, у 18 (37 %) из 49 пациентов, получавших вальпроат (для лечения фокальных или генерализованных эпилепсий). Неудача лечения, связанная с неэффективностью инициальной монотерапии, зарегистрирована у 25 (41 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, и только у 11 (22 %) из 49 больных, получавших вальпроат ($p \leq 0,05$). Замена терапии в связи с ПЭ проведена у 4 (7 %) из 61 пациента из группы леветирацетама и у 7 (14 %) из 49 пациентов из группы вальпроата. Инициальная монотерапия была недостаточно эффективна у 21 (50 %) из 42 пациентов, принимавших леветирацетам, и у 10 (29 %) из 34 пациентов, получавших окскарбазепин (для лечения фокальных эпилепсий). Изменение препарата для монотерапии было вызвано недостаточной эффективностью терапии у 17 (40 %) из 42 пациентов, получавших леветирацетам, и у 6 (18 %) из 34 пациентов из группы окскарбазепина ($p \leq 0,05$). ПЭ, приводящие к отмене терапии, были зарегистрированы у 4 (10 %) из 42 пациентов из группы леветирацетама и у 4 (12 %) из 34 пациентов из группы окскарбазепина [25]. Таким образом, авторы обнаружили статистически значимые различия по эффективности инициальной монотерапии АЭП. Леветирацетам значительно чаще был неэффективен в инициальной монотерапии, чем вальпроат или окскарбазепин.

На базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки (Москва) было проведено исследование сравнительной эффективности и переносимости монотерапии вальпроатом, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при структурной и криптогенной фокальной эпилепсии. Данное ретроспективное исследование охватывало случайную выборку пациентов, проходивших лечение в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки в период с 1 декабря 2013 г. по 1 сентября 2014 г. Результаты исследования были опубликованы в 2015 г. [6].

В данное исследование были включены пациенты ($n = 131$) в возрасте от 1 до 18 лет со структурной и криптогенной фокальной эпилепсией, получавшие лечение одним из исследуемых препаратов в монотерапии: 1-я группа — монотерапия вальпроатом ($n = 56$); 2-я группа — монотерапия препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия ($n = 55$); 3-я группа — монотерапия окскарбазепином ($n = 20$). Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что эффективность вальпроата пролонгированного действия, пролонгированного карбамазепина и окскарбазепина в монотерапии структурной и криптогенной фокальной эпилепсии была сопоставимой (статистически достоверных различий по эффективности не выявлено). Однако у карбамазепина была отмечена наибольшая частота аггравации приступов. Препараты показали примерно одинаковую переносимость (статистически достоверных различий по переносимости не выявлено). Однако отмена препаратов из-за ПЭ была самой редкой у вальпроата (3,5 %), а у карбамазепина и окскарбазепина отмена в связи с непереносимостью лечения была выше (5 и 10 % соответственно). Вальпроат и окскарбазепин имели наилучшие результаты по блокированию патологической активности на электроэнцефалограмме, а карбамазепин им отчетливо уступал. В связи с этим полная клинко-электроэнцефалографическая ремиссия (продолжительностью 12 мес и более) была достигнута при лечении вальпроатом в 21,5 % случаев, окскарбазепином — в 20 %, а карбамазепином — всего в 11 %. Сохранение эффекта на фоне терапии в течение 12 мес было примерно одинаковым для всех исследуемых препаратов. С учетом того, что цель лечения эпилепсии заключается в достижении полного контроля над приступами либо, по меньшей мере, значительного их сокращения и ослабления при отсутствии значимых ПЭ, нарушающих качество жизни пациента, можно сделать вывод о наилучших результатах лечения, которые были получены в группе терапии вальпроатом пролонгированного действия [6].

Переносимость и безопасность вальпроата

Общие аспекты. Высокая эффективность вальпроатов сочетается с хорошей переносимостью. По данным Е. Регисса (2002), ПЭ вальпроатов, приводящие к отмене препарата, наблюдались только у 5 % пациентов и у 11 и 22 % пациентов, получавших карбамазепин и фенobarбитал соответственно в виде монотерапии [68]. Препараты вальпроовой кислоты успешно применяются у пациентов разных возрастных групп, при различных формах эпилепсии и типах приступов как в моно-, так и в политерапии; в клинических ситуациях, когда невозможен пероральный прием АЭП (эпилептический статус, послеоперационный период, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта

и др.), применяется инъекционная форма препарата. Большое значение имеет существование различных лекарственных форм вальпроатов, в том числе таблеток пролонгированного действия (с замедленным высвобождением действующего вещества, таких как Конвулекс® пролонгированного действия), жидкой формы для маленьких детей, инъекционной формы (для лечения эпилептического статуса и применения у пациентов, для которых невозможен пероральный прием препаратов).

Основные проблемы. Несмотря на высокую эффективность, в настоящее время самой важной проблемой переносимости и безопасности вальпроата являются потенциальные нейроэндокринные репродуктивные нарушения и потенциальный тератогенный эффект, что ограничивает возможности применения вальпроата у женщин репродуктивного возраста. При назначении вальпроата у этой категории пациентов врач должен обсудить с пациенткой соотношение пользы и риска с учетом репродуктивных планов. Следует учитывать, что во многих случаях и при многих формах эпилепсии препараты вальпрооевой кислоты заведомо превосходят по потенциальной эффективности другие АЭП. Например, вальпроат заведомо более эффективен в лечении многих форм ИГЭ, включая юношескую абсансную эпилепсию (ЮАЭ) и ЮМЭ, т.е. при тех формах эпилепсии, которые дебютируют непосредственно перед наступлением репродуктивного возраста и требуют длительного лечения, во многих случаях АЭП отменить в последующем не удастся. Проанализировав предоставленную информацию, пациенты нередко делают выбор в пользу более высокой эффективности лечения, принимая во внимание возможные нейроэндокринные нарушения и тератогенный эффект.

Например, при ЮАЭ стартовая терапия должна осуществляться исключительно с препаратов вальпрооевой кислоты. Вальпроаты высокоэффективны в отношении как абсансов, так и генерализованных судорожных приступов (ГСП). Важно отметить, что ЮАЭ — один из немногих эпилептических синдромов, при котором альтернативы вальпроатам в монотерапии не существует. С.Р. Panayiotopoulos (2005) рассматривает возможность стартовой монотерапии ламотриджином при ЮАЭ у женщин с целью избежания нередких ПЭ вальпроата на репродуктивную функцию [66]. Однако он же констатирует, что эффективность ламотриджина при данном синдроме примерно на 50 % ниже эффективности вальпроатов. Также вальпроаты, безусловно, высокоэффективны при ЮМЭ, но их применение ограничивает именно потенциально тератогенное воздействие с учетом обычно многолетней терапии при данном заболевании. В связи с этим широко дискутируется возможность применения при ЮМЭ, прежде всего у женщин, альтернативных

АЭП (топирамат и леветирацетам). По данным обзора J. Liu и соавт. (2015), анализ исследований и случаев применения монотерапии топираматом в лечении ЮМЭ, включенных в Кокрановскую базу данных, не показал достоверных различий между топираматом и вальпроатом по 50 % уменьшению частоты ГСП, миоклонических приступов или достижению ремиссии. Однако, несмотря на доказанно лучшую переносимость, топирамат не имеет доказательств преимущества перед вальпроатом по эффективности. А. Chowdhury и M.J. Brodie (2016) на основании ретроспективного анализа 186 пациентов с ЮМЭ сделали вывод о том, что, несмотря на высокую частоту ремиссии при лечении данного заболевания, прогноз лучше у мужчин, что связано с преимущественным назначением вальпроата пациентам мужского пола и тенденцией избегать назначения вальпроата у женщин. Женщинам чаще назначали менее эффективные при данном заболевании леветирацетам и ламотриджин в связи с нейроэндокринными ПЭ. Исследование еще раз подтвердило, что наиболее эффективным препаратом при ЮМЭ является вальпроат.

С. Johannessen Landmark и соавт. (2019) проанализировали эффективность и переносимость лечения ЮМЭ у 90 пациентов с ЮМЭ. Наиболее часто в лечении применялись вальпроат, леветирацетам, ламотриджин. В 2/3 случаев у пациентов мужского пола применялся вальпроат, женщинам чаще назначались другие АЭП. Авторы отметили, что ламотриджин был значительно менее эффективен в отношении ГСП, чем вальпроат и леветирацетам, и в некоторых случаях провоцировал миоклонические приступы. У 48 % пациентов, получавших ламотриджин, отмечено отсутствие эффекта или аггравация миоклонических приступов. В 12 % случаев при приеме ламотриджина отмечено развитие аллергической сыпи. В то же время 43 % пациентов, получавших леветирацетам, предъявляли жалобы на раздражительность, агрессию и выраженные нарушения настроения.

К сожалению, врачи вынуждены реже назначать вальпроат женщинам с ЮМЭ в связи с проблемами переносимости; это приводит к снижению эффективности лечения и ухудшению прогноза [4].

При отсутствии у пациентки репродуктивных планов (а также ранее существующих заболеваний репродуктивной системы, вызвавших бесплодие, умственной отсталости, других тяжелых неврологических нарушений, тяжелых соматических заболеваний) эта проблема теряет актуальность, так как определяющим является именно тератогенный риск. В целом АЭП повышают риск макроаномалий развития не менее чем в 2–3 раза (4–6 % против 2–4 % у женщин, не страдающих эпилепсией) [3, 42]. Тератогенный риск (риск пороков развития плода) при применении вальпроата во время беременности превышает 5,4 %; при этом риск

значительно повышен при применении суточной дозы >600 мг/сут и особенно высок при использовании дозы >1000 мг/сут [36]. Однако доказано, что риск для жизни матери и плода, связанный с ГСП во время беременности, выше, чем риск, связанный с приемом АЭП [42, 59]. Также следует учитывать, что все изменения терапии должны проводиться до наступления беременности [42]. Таким образом, если беременность наступила на фоне приема препарата с более высоким тератогенным риском, а состояние пациентки в отношении приступов стабильно или она находится в ремиссии, беременность должна быть продолжена при проводимой терапии, так как попытка в этом случае заменить АЭП на препарат с менее высоким тератогенным риском может привести к рецидиву приступов. Пациентке заранее должны быть даны рекомендации по приему фолиевой кислоты в случае наступления беременности и по планированию обследования и наблюдения во время беременности [42]. Если избежать приема вальпроата во время беременности невозможно, то в соответствии с международными рекомендациями следует стремиться к применению минимально эффективных доз, делению суточной дозы на 2–3 приема; предпочтительно проведение монотерапии, так как риск тератогенного эффекта для всех АЭП, как правило, возрастает при политерапии [42, 63]. Нужно учитывать, что тератогенный риск вальпроата зависит от дозы и существенно возрастает при применении дозы >600 мг/сут (особенно дозы >1000 мг/сут) и при концентрации препарата в крови >100 мкг/мл [4, 36, 42, 63].

В настоящее время наиболее безопасными препаратами у женщин, в том числе при беременности (в связи с наименьшим тератогенным риском), считаются ламотриджин и леветирацетам, также появляются данные об относительной безопасности окскарбазепина. Данные регистров беременности показывают, что наименьший риск тератогенного воздействия связан с приемом леветирацетама, ламотриджина и окскарбазепина, сопоставим при приеме этих 3 АЭП и находится в пределах 2,0–2,4 % (для сравнения: частота пороков развития без лечения составила 1,1 %) [74]. Эта закономерность прослеживается при анализе большинства регистров беременности, однако показатели несколько варьируют в разных исследованиях. В некоторых исследованиях наименьший тератогенный риск был получен для леветирацетама, и он был ниже по сравнению с ламотриджином. Например, в исследовании F.J. Vajda и соавт. (2014) с участием 1572 женщин, получавших АЭП в I триместре беременности, и 153 женщин, не получавших АЭП в I триместре, частота пороков развития плода составила 3,3 % у женщин, не получающих АЭП; 4,6 % — при приеме ламотриджина в монотерапии; 2,4 % — при приеме леветирацетама в монотерапии.

В исследовании D.G. Vössler (2019), сравнивающем тератогенный эффект 8 АЭП по данным регистра EURAP, охватывающего 42 страны, частота пороков развития для этих 3 АЭП считается наименьшей и составляет 10 случаев (3 %) из 333 случаев беременности для окскарбазепина, 74 (2,9 %) из 2514 случаев беременности для ламотриджина и 17 (2,8 %) из 599 случаев беременности для леветирацетама. Таким образом, тератогенный риск был наименьшим при приеме леветирацетама, но число исследуемых беременностей было значительно больше при приеме ламотриджина.

Безопасность применения при беременности новых АЭП, появившихся в последние годы, еще находится в процессе изучения.

Несмотря на доказанно достаточно высокий тератогенный риск в случае приема матерью вальпроата во время беременности, с другой стороны, отказ от вальпроата может привести к ухудшению течения эпилепсии. Врач должен информировать женщину обо всех возможных рисках, связанных с приемом вальпроата и отказом от его применения. Ответственность в принятии решения о приеме вальпроата должна быть разделена между пациенткой и лечащим врачом [55].

Опасения относительно формирования отдаленных репродуктивных нарушений, связанные с назначением вальпроата девочкам до пубертатного периода, вероятно, недостаточно обоснованы, если планируется окончание лечения до наступления полового созревания. Например, это касается таких возрастзависимых форм эпилепсии, как идиопатическая фокальная эпилепсия, детская абсансная эпилепсия и др. Доказано, что вальпроат может индуцировать гиперандрогению у женщин. У получающих вальпроат пациенток репродуктивного возраста гиперандрогения является основным механизмом нейроэндокринных репродуктивных нарушений и может приводить к нарушению менструального цикла, формированию поликистозных изменений в яичниках и синдрома поликистозных яичников с последующим развитием бесплодия. Однако гиперандрогения и сопутствующие нейроэндокринные нарушения формируются у девушек после наступления менархе, но не до него, что указывает на возможность применения вальпроата у девочек [45].

Аггравация эпилептических приступов под влиянием антиэпилептических препаратов

Особой проблемой, находящейся на стыке 2 основных показателей адекватной антиэпилептической терапии — эффективности и переносимости, является аггравация — повышение частоты или изменение характера эпилептических приступов на фоне терапии. Аггравация, с одной стороны, относится к ПЭ, а с другой — указывает на плохую эффективность (так как препарат не только не подавляет приступы

и, соответственно, не выполняет свою основную задачу, но и ухудшает течение эпилепсии). Риск аггравации различается для разных АЭП; некоторые из них вызывают только определенный вид аггравации или аггравацию только определенных типов приступов. В целом чаще всего приводят к учащению приступов препараты, для которых свойственен 1 механизм действия, например ГАМКергическое действие или блокада натриевых каналов. У АЭП с множественным механизмом действия (таких как, например, вальпроат) риск аггравации существенно ниже. Аггравация встречается при различных формах эпилепсии и во всех возрастных группах, однако чаще при ИГЭ и у детей, а также у пациентов с сочетанием приступов нескольких типов [4, 10, 69]. Например, типичные абсансы учащаются на фоне приема карбамазепина, вигабатрина, тиагабина, габапентина, фенитоина [90]. При ЮМЭ аггравация приступов возможна при назначении карбамазепина и фенитоина. Некоторые АЭП могут быть эффективны при определенных типах приступов в рамках ИГЭ (например, при генерализованных тонико-клонических приступах), одновременно вызывая аггравацию других приступов, также развивающихся при данных формах эпилепсии (абсансы, миоклонии). Поэтому при назначении АЭП необходимо учитывать все типы приступов, имеющиеся у пациента, возникающие в рамках определенной формы эпилепсии [37]. Подтверждением аггравации эпилептических приступов под влиянием АЭП служит их учащение (от незначительного превышения исходной частоты до развития эпилептического статуса) или видоизменение и появление новых типов приступов после назначения препарата или повышения его суточной дозы. Характерно, что при отмене или снижении суточной дозы данного АЭП эти явления обратимы [69]. Это позволяет отличить истинную и ложную аггравацию (в последнем случае имеет место ухудшение в естественном течении заболевания независимо от терапии или ухудшение, связанное не с введением нового АЭП, а с одновременной отменой другого АЭП,

который ранее считался неэффективным). Наиболее тяжелое проявление аггравации эпилепсии на фоне неадекватной антиэпилептической терапии — развитие эпилептического статуса. Возможность учащения приступов, обусловленного приемом АЭП, до степени развития эпилептического статуса отмечается многими авторами [10, 37, 43, 69, 77]. Возможно развитие судорожного эпилептического статуса, бессудорожного эпилептического статуса (статус абсансов, статус фокальных приступов), а также электрического эпилептического статуса сна. Например, описаны случаи развития электрического эпилептического статуса медленного сна у пациентов с роландической эпилепсией при применении карбамазепина и окскарбазепина [67].

Основные примеры возможной аггравации эпилепсии при приеме АЭП [4, 10]:

- карбамазепин — учащение или появление абсансов и миоклонических приступов (в том числе негативного миоклонуса); фокальных (моторных) приступов при лобной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (особенно при расположении очага в лобной доле);
- фенитоин — учащение или появление абсансов и миоклонических приступов;
- фенобарбитал — учащение абсансов;
- ламотриджин — учащение миоклонических приступов при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества и некоторых других формах миоклонических эпилепсий;
- клоназепам — в редких случаях может усиливать миоклонические приступы и тонические приступы (особенно при синдроме Леннокса — Гасто).

Риск аггравации для АЭП, применявшихся в течение многих лет, к настоящему времени хорошо изучен (табл. 5). Карбамазепин относят к препаратам с наиболее высоким риском аггравации, особенно при ИГЭ. Также риск аггравации достаточно высок при применении фенитоина. А для вальпроата характерен низкий риск аггравации [37, 43, 69].

Таблица 5. Аггравация эпилепсии под влиянием отдельных антиэпилептических препаратов [4, 8–10, 37]

Table 5. Aggravation of epilepsy in response to certain antiepileptic drugs [4, 8–10, 37]

Препарат Drug	Виды приступов, учащению или появлению которых он способствует Type of seizures associated with aggravation (newly developed or with increased frequency)	Источник Study
Старые антиэпилептические препараты Old antiepileptic drugs		
Фенитоин Phenytoin	Миоклонические приступы, абсансы. Чаще других антиэпилептических препаратов вызывает аггравацию по механизму парадоксальной интоксикации Myoclonic seizures and absence seizures. Phenytoin is more likely to cause aggravation due to paradoxical intoxication compared to other antiepileptic drugs	Guerrini et al., 1998; Genton, 2000; De Toffol et al., 1998; Vallarta et al., 1974; Monaco, Mula, 2002; Osorio et al., 1989

Продолжение таблицы 5

Continuation of table 5

Препарат Drug	Виды приступов, учащению или появлению которых он способствует Type of seizures associated with aggravation (newly developed or with increased frequency)	Источник Study
Фенобарбитал Phenobarbital	Абсансы, миоклонические приступы. При роландической эпилепсии: аггравация фокальных приступов, появление эпилептического негативного миоклонуса Absence seizures and myoclonic seizures. In rolandic epilepsy: aggravation of focal seizures, development of epileptic negative myoclonus	Guerrini et al., 1998; De Toffol et al., 1998; Corda et al., 2001; Yang et al., 2008, 2009
Бензодиазепины Benzodiazepines	Может учащаться миоклонус, генерализованные приступы (особенно тонические) при синдроме Леннокса—Гасто до степени статуса тонических приступов Can increase the frequency of myoclonus and generalized seizures (especially tonic) in patients with Lennox—Gastaut syndrome up to the development of epileptic status of tonic seizures	Perucca et al., 1998; Tassinari et al., 1971, 1972; Prior et al., 1971; Bittencourt, Richens, 1981; DiMario, Clancy, 1988
Этосуксимид Ethosuximide	Аггравация генерализованных и билатеральных тонико-клонических приступов, в том числе и при абсансных формах эпилепсии; редкие случаи аггравации миоклонических приступов и абсансов Aggravation of generalized and bilateral tonic-clonic seizures (including those in patients with absence epilepsy); rare cases of aggravation of myoclonic seizures and absence seizures	Perucca et al., 1998; De Toffol et al., 1998; Panayiotopoulos, 2007; Dreifuss, 1995
Традиционные (базовые) антиэпилептические препараты Traditional (basic) antiepileptic drugs		
Карбамазепин Carbamazepine	Миоклонии, эпилептический негативный миоклонус, абсансы (типичные и атипичные), появление феномена вторичной билатеральной синхронизации, учащение приступов, исходящих из дополнительной моторной зоны при лобной эпилепсии, развитие ESES-синдрома (электрического эпилептического статуса сна) при роландической эпилепсии, аггравация симптоматической фокальной эпилепсии (учащение и утяжеление фокальных приступов, появление атонических приступов). Наиболее высок потенциал аггравации при идиопатической генерализованной эпилепсии Myoclonia, epileptic negative myoclonus, absence seizures (typical and atypical), development of secondary bilateral synchrony, increased frequency of seizures originating from the additional motor zone in patients with frontal lobe epilepsy, development of electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome in patients with rolandic epilepsy, aggravation of symptomatic focal epilepsy (increased frequency and severity of focal seizures; development of atonic seizures). Patients with idiopathic generalized epilepsy are particularly prone to aggravation	Arzimanoglou, 2002; Berkovic, 1998; Borusiak et al., 2000; Gelisse et al., 2001; Genton, 2000; Guerrini et al., 1998; Hirsch, Genton, 2003; Huang, D'Cruz, 2000; Nanba, Maegaki, 1999; De Toffol et al., 1998; Yang et al., 2003; Snead, Hosey, 1985; Nakken, Johannessen, 2008; Panayiotopoulos, 2007; Crespel et al., 2009; Miyamoto et al., 1995
Вальпроат Valproate	1. Аггравация встречается редко, обусловлена передозировкой, развитием метаболических нарушений (гепатопатия, гипераммониемия и др.). 2. Аггравация абсансов при детской и юношеской абсансной эпилепсии 1. Aggravation is rare and is associated with overdose and development of metabolic disorders (such as hepatopathy, the hyperammonemia, etc.). 2. Aggravation of absence seizures in children and adolescents with absence epilepsy	1. Genton, 2000; Hirsch, Genton, 2003; Guerrini, 2006. 2. Lerman-Sagie et al., 2001; Buechle et al., 2007; Belcastro et al., 2013

Продолжение таблицы 5

Continuation of table 5

Препарат Drug	Виды приступов, учащению или появлению которых он способствует Type of seizures associated with aggravation (newly developed or with increased frequency)	Источник Study
Новые антиэпилептические препараты New antiepileptic drugs		
Оскарбазепин Oxcarbazepine	Генерализованные приступы (миоклонические приступы, абсансы) в рамках идиопатической генерализованной эпилепсии, эпилептический негативный миоклонус, аггравация роландической эпилепсии (появление атипичных абсансов, учащение и изменение характера фокальных моторных приступов, ESES-синдром) Generalized seizures (myoclonic and absence seizures) in patients with idiopathic generalized epilepsy, epileptic negative myoclonus, aggravation of rolandic epilepsy (development of atypical absence seizures, increased frequency and change in the type of focal motor seizures, ESES syndrome)	Gelisse et al., 2004; Hahn et al., 2004; Grosso et al., 2006; Vendrame et al., 2007; Pavlidis et al., 2015
Ламотриджин Lamotrigine	1. Миоклонии и генерализованные судорожные приступы при тяжелых формах миоклонической эпилепсии (тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, прогрессирующие миоклонические эпилепсии). 2. Миоклонические приступы при юношеской миоклонической эпилепсии. 3. Аггравация абсансов при детской абсансной эпилепсии, статус абсансов. 4. При роландической эпилепсии: появление атипичных абсансов, развитие эпилептического негативного миоклонуса 1. Myoclonia and generalized convulsive seizures in patients with severe forms of myoclonic epilepsy (severe myoclonic epilepsy of infancy, progressive myoclonic epilepsy). 2. Myoclonic seizures in patients with juvenile myoclonic epilepsy. 3. Aggravation of absence seizures in children with absence epilepsy, absence status. 4. In patients with rolandic epilepsy: development of atypical absence seizures and epileptic negative myoclonus	1, 2. Wallace, 1996; Catania et al., 1999; Guerrini et al., 1998; Biraben et al., 2000; Maiga et al., 2006; Genton et al., 2006; Janszky et al., 2000. 3. Hasan et al., 2006. 4. Catania et al., 1999; Cerminara et al., 2004
Топирамат Topiramate	Возможность аггравации не доказана; случаи аггравации встречаются редко Aggravation has not been proved; rare cases of aggravation	Perucca et al., 1998; Somerville, 2002; Krishnan et al., 2003; Arvio, Sillanpaa, 2005
Лакосамид Lacosamide	Низкая вероятность аггравации эпилепсии; описан случай аггравации тонических приступов при синдроме Леннокса–Гасто Low probability of aggravation of epilepsy; a case of aggravation of tonic seizures in a patient with Lennox–Gastaut syndrome has been reported	Simoens, 2011; Andrade-Machado et al., 2012
Леветирацетам Levetiracetam	1. Аггравация чаще у пациентов с умственной отсталостью. 2. Чаще при идиопатической генерализованной эпилепсии. 3. Чаще миоклонические приступы. 4. Появление негативного миоклонуса. 5. Абсансы. 6. Статус сложных фокальных приступов. 7. Аггравация фокальных приступов у пациентов с фокальной кортикальной дисплазией 1. Aggravation is more common in patients with mental retardation. 2. Patients with idiopathic generalized epilepsy are more likely to develop aggravation. 3. Myoclonic seizures are more common. 4. Development of negative myoclonus. 5. Absence seizures. 6. Status of complex focal seizures. 7. Aggravation of focal seizures in patients with focal cortical dysplasia	1. Bird, Joseph, 2003; Nakken et al., 2003. 2. Dericioglu, Saygi, 2010; Somerville, 2002; Gayatri, Livingston, 2006; Giroux et al., 2009; Kholin et al., 2014. 3. Liu et al., 2012; Labate et al., 2006. 4. Auriel et al., 2007. 5. Auvin et al., 2011. 6. Atefy, Tettenborn, 2005. 7. Cvetkovska et al., 2018; Somerville, 2019

Окончание таблицы 5

End of table 5

Препарат Drug	Виды приступов, учащению или появлению которых он способствует Type of seizures associated with aggravation (newly developed or with increased frequency)	Источник Study
Вигабатрин Vigabatrin	Абсансы, тонико-клонические приступы при идиопатической генерализованной эпилепсии Absence seizures, tonic-clonic seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy	De Toffol et al., 1998; Panayiotopoulos, 2007
Тиагабин Tiagabine	Абсансы, миоклонические приступы, развитие бессудорожного эпилептического статуса у пациентов с генерализованными эпилепсиями (статус абсансов), реже — у пациентов с фокальными формами эпилепсии (статус фокальных приступов) Absence seizures, myoclonic seizures, development of non-convulsive status epilepticus in patients with generalized epilepsy (absence status epilepticus); less frequently in patients with focal forms of epilepsy (focal status epilepticus)	Trinka et al., 1999; Knake, 1999; Panayiotopoulos, 2007
Габапентин Gabapentin	Типичные и атипичные абсансы и миоклонии Typical and atypical absence seizures and myoclonia	Genton, 2000; Asconape et al., 2000; Panayiotopoulos, 2007
Прегабалин Pregabalin	Агgravация миоклонических приступов, появление миоклонуса <i>de novo</i> , фокальный и мультифокальный миоклонус при фокальных эпилепсиях Aggravation of myoclonic seizures, development of <i>de novo</i> myoclonus, focal and multifocal myoclonus in patients with focal epilepsy	Modur et al., 2008; Huppertz et al., 2001
Стимуляция блуждающего нерва Vagus nerve stimulation		
—	Описан случай агgravации с развитием эпилептического статуса One case of aggravation with the development of status epilepticus has been described	Arhan et al., 2018

В отношении новых АЭП, которые стали применяться относительно недавно, информация об агgravации постоянно обновляется и дополняется, и этот вопрос недостаточно изучен. Например, за последний год появились новые данные о возможности агgravации эпилептических приступов у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями при применении левитирацетама [33, 75]. Число наблюдений мало: авторы описали 5 случаев агgravации при применении низких доз левитирацетама (500–1000 мг/сут) у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями. Случаи учащения приступов были достоверно связаны с применяемым препаратом, так как агgravацией в данном исследовании считалось увеличение частоты приступов на 100 % и более, а в 2 случаях отмечено появлением приступов нового типа при введении левитирацетама. Во всех случаях отмена левитирацетама привела к восстановлению исходной частоты приступов.

В настоящее время появляются первые данные о том, что применение стимулятора блуждающего нерва также может оказывать парадоксальный эффект и вызывать агgravацию (подобно применению АЭП) до развития эпилептического статуса [18]. Е. Arhan

и соавт. (2018) описали случай агgravации эпилептических приступов у 13-летней девочки с резистентной к терапии фокальной эпилепсией после установления стимулятора блуждающего нерва и настройки частоты стимуляции до достаточно высокого (терапевтического) уровня. Это единственный подобный случай, описанный в литературе в настоящее время.

Таким образом, низкий потенциал агgravации является очень важным благоприятным аспектом переносимости терапии вальпроатом и представляет несомненное преимущество вальпроата по сравнению с другими АЭП.

Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции, настроение и поведение

Большое значение имеет возможность негативно-го влияния АЭП на когнитивную и психическую сферу у всех категорий пациентов, но особенно у детей [35, 48, 60].

Известно, что практически все АЭП могут оказывать влияние на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение больных, однако это влияние может быть как положительным, так

и отрицательным [2, 44]. Например, по данным R. Schubert (2005), большинство АЭП в терапевтических дозах не оказывают негативного влияния на внимание и поведение, за исключением фенобарбитала, габапентина и топирамата. С другой стороны, такие АЭП, как ламотриджин и карбамазепин, могут положительно влиять на внимание и поведение [73]. Многие исследователи относят к АЭП, положительно влияющим на когнитивные функции и поведение, прежде всего ламотриджин, карбамазепин и окскарбазепин [60]. Вальпроат, а также карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин улучшают настроение [49] и могут применяться как корректоры настроения, особенно у больных эпилепсией [47].

Зависимость от механизма действия препарата. Эффективность АЭП обусловлена механизмом их действия (фармакодинамикой). Однако характер ПЭ в некоторой степени также определяется механизмом действия. Особенно это касается когнитивных, эмоциональных, поведенческих нарушений, что неудивительно: подавляя эпилептиформную активность, АЭП воздействуют на области мозга, вовлеченные в процессы памяти, обучения и регуляции эмоциональных реакций [71]. Риск развития аффективных, когнитивных, поведенческих, психотических нарушений и даже суицидального поведения наиболее высок при приеме препаратов, реализующих свой противосудорожный эффект через рецепторы ГАМК и усиливающих ГАМКергическое торможение (барбитураты, бензодиазепины и др.) — АЭП, для которых этот механизм является основным или преобладающим [71]. По данным В.В. Калинина, АЭП, обладающие серотонинергическими свойствами (данный эффект есть у ряда АЭП, но не имеет отношения к антиэпилептическому действию), могут оказывать действие, сходное с эффектами антидепрессантов, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. В рамках данной модели фенобарбитал — препарат с наиболее высоким риском аффективных нарушений и суицида. С другой стороны, карбамазепин, окскарбазепин, вальпроат и ламотриджин улучшают настроение у пациентов с эпилепсией и имеют серотонинергический механизм действия [49].

Антиэпилептические препараты с преимущественным влиянием на натриевые каналы (фенитоин, карбамазепин и ламотриджин), по-видимому, оказывают минимальное воздействие на когнитивные функции [71], однако, по некоторым данным, чаще вызывают аллергические кожные реакции [1] и агрессию. 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): авторы впервые продемонстрировали, 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.

Некоторые АЭП (например, вальпроат, топирамат, зонисамид и др.) обладают сложным множественным механизмом действия, включающим несколько компонентов. Множественный механизм действия хотя теоретически и сопряжен с некоторым риском «суммации» ПЭ, обусловленных разными механизмами действия, на практике часто ассоциируется с достаточно хорошей переносимостью терапии и значительно снижает риск аггравации приступов (также более свойственный препаратам, имеющим лишь 1 или 2 механизма действия). С другой стороны, множественный механизм действия повышает вероятность хорошего терапевтического эффекта, особенно в резистентных случаях, в связи с действием препаратов на разные мишени [10]. Например, вальпроат имеет многокомпонентный механизм действия, включающий блокаду вольтажзависимых 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-аспартатными (NMDA) рецепторами глутамата. Вероятно, в связи с множественным механизмом действия вальпроат почти не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу, в том числе у детей [44], и может положительно влиять на настроение. Существует предположение о том, что препарат влияет на дофаминергическую и серотонинергическую передачу, что обуславливает его эффективность при ряде психических и нервных заболеваний [49, 68]. В работах В.В. Калинина указывается, что серотонинергический механизм действия вальпроата оказывает положительное влияние на аффективную

сферу [49]. По данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report 2016), вальпроаты не оказывают влияния на когнитивные функции детей (эффект нейтральный) [15].

Риск депрессии. Фундаментальной в отношении оценки риска депрессии, связанной с приемом АЭП, можно считать работу M. Mula и J.W. Sander (2007), в которой все АЭП были разделены по риску развития депрессии. Наибольшая частота развития симптомов депрессии зарегистрирована на фоне терапии барбитуратами, вигабатрином и топираматом — 10 %, однако она еще более высока у пациентов из группы риска по развитию данных нарушений (у больных с ранее диагностированными психическими нарушениями или умственной отсталостью). На фоне приема зонисамида депрессия была зарегистрирована примерно у 7 % пациентов с эпилепсией. Тиагабин, леветирacetам и фелбамат занимают промежуточное положение: распространенность депрессии примерно 4 % или ниже. Вальпроат, карбамазепин, фенитоин, этосуксимид, окскарбазепин, габапентин, прегабалин и ламотриджин были ассоциированы с низким риском развития депрессии (<1 %).

Вальпроат (а также карбамазепин, окскарбазепин и ламотриджин) улучшает настроение у пациентов с эпилепсией, вероятно, в связи с серотонинергическим механизмом действия [49]. Препараты вальпроевой кислоты в течение многих лет широко и успешно применяются при лечении биполярных расстройств. Имеются данные об их эффективности при депрессии и пограничном расстройстве личности с агрессивным поведением [26, 91]. По мнению S.I. Johannessen и E. Ben-Menachem (2006), больным эпилепсией с аффективными расстройствами целесообразно назначать вальпроат, карбамазепин или ламотриджин в качестве стабилизаторов настроения.

Роль АЭП в развитии психотических расстройств при эпилепсии. В отношении наиболее тяжелых, нередко угрожающих жизни психических осложнений 2-е место после повышенного риска депрессии при эпилепсии и приеме некоторых АЭП занимают расстройства психотического спектра, вызванные приемом АЭП. Развитие психоза является одним из редких, но наиболее тяжелых осложнений антиэпилептической терапии. Первое описание развития психоза на фоне антиэпилептической терапии было связано с применением этосуксимида и опубликовано J. Roger и соавт. в 1968 г. [79]; этот случай рассматривается в рамках феномена насильственной нормализации (табл. 6).

Синдром насильственной нормализации Ландольта является частным случаем интериктального психоза (занимающим 8 % всех случаев психоза при эпилепсии) и важным специфическим нарушением психических функций, непосредственно

связанным с эффективностью лечения эпилепсии. Данный клинико-электроэнцефалографический феномен характеризуется появлением ранее отсутствующих психических нарушений (чаще — симптомов психоза, реже — аффективных и других психических расстройств) на фоне блокирования эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме и прекращения или резкого уменьшения приступов в связи с успешным применением АЭП или хирургического лечения. Известно, что чаще всего данный феномен возникает на фоне приема вигабатрина, топирамата, тиагабина, зонисамида и некоторых других АЭП [80]. В настоящее время считается, что синдром насильственной нормализации, по-видимому, может быть спровоцирован практически любым АЭП, вызвавшим резкое улучшение при эпилепсии — возможно, у пациентов, 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 [23], так как синдром Ландольта всегда указывает на высокую эффективность лечения. Большое значение имеет правильная коррекция антиэпилептической терапии в случае развития этого осложнения и переход на АЭП, которые практически не вызывают данное расстройство, например вальпроат [87, 88].

Несмотря на высокую эффективность вальпроата в лечении эпилепсии, он практически не вызывает синдром Ландольта; описаны единичные случаи при приеме вальпроата в сочетании с ламотриджином [23, 82]. Вероятно, это связано с многокомпонентным механизмом действия, в то время как психические нарушения чаще развиваются при применении препаратов с преимущественным влиянием на ГАМКергическую систему. По данным M. Mula, J.W. Sander (2007), вальпроат также относится к АЭП с низким риском развития депрессии (<1 %).

Особенности в детском возрасте. При лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим на когнитивные функции, аффективную сферу и поведение, с учетом факторов риска у каждого конкретного ребенка. Дети особенно уязвимы к психиатрическим и поведенческим ПЭ. Например, известно, что маленькие дети представляют собой особую группу риска по развитию когнитивных нарушений и гиперактивности при применении барбитуратов [64]. Барбитураты в целом (и наиболее часто — фенобарбитал) у детей чаще, чем у взрослых, вызывают когнитивные нарушения и гиперактивность [65]. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40 % и может достигать 60 % у детей с задержкой развития [13,

24]. Дополнительными факторами риска являются органическое поражение головного мозга, сложные фокальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Барбитураты могут вызывать многочисленные поведенческие и аффективные нарушения, включая агрессию, аутоагрессию, депрессию, гиперактивность, раздражительность и лабильность настроения, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [10–12].

По мнению G. Coppola (2004), фенobarбитал и фенитоин детям следует назначать в последнюю

очередь, что обусловлено токсичностью этих препаратов. Среди новых АЭП ограничено применение вигабатрина, поскольку он может вызывать необратимое нарушение полей зрения (вигабатрин применяется преимущественно в раннем возрасте для лечения инфантильных спазмов). Применение фелбамата ограничено в связи с его гепато- и гематотоксичностью (препарат может вызывать угрожающие жизни осложнения — апластическую анемию и токсический гепатит; в связи с этим крайне ограниченно применяется в отдельных специализированных клинических

Таблица 6. Зарегистрированные случаи психотических нарушений и тяжелой депрессии, развившихся как осложнения антиэпилептической терапии [4, 10]

Table 6. Reported cases of psychotic disorders and severe depression resulted from antiepileptic therapy [4, 10]

Препарат Drug	Описание случаев психотических нарушений и тяжелой депрессии Description of cases of psychotic disorders and severe depression
Этосуксимид Ethosuximide	Первый описанный в литературе случай психоза в связи с приемом антиэпилептических препаратов (G. Roger, 1968), развившегося по механизму насильственной нормализации; психоз, суицидальные мысли и симптомы маниакального расстройства, в том числе у детей (J. Chien, 2011; M.R. Trimble et al., 2002); психоз при синдроме Ландольта (T. Yamamoto и соавт., 2001). Этосуксимид относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60], однако, по данным M.R. Trimble и соавт. (2002), может вызывать депрессию, дисфорию и раздражительность The first reported case of psychosis associated with antiepileptic drugs (G. Roger, 1968), developed through forced normalization; psychosis, suicidal thoughts, and symptoms of manic disorder, including those in children (J. Chien, 2011; M.R. Trimble et al., 2002); psychosis in patients with Landolt syndrome (T. Yamamoto et al., 2001). Etosuximide is associated with a low risk of depression (<1 %) [60]; however, M.R. Trimble et al. (2002) reported depression, dysphoria, and irritability in patients receiving it
Вигабатрин Vigabatrin	Препарат с пропсихотическими свойствами; ассоциирован с агрессивным поведением, дисфорией, депрессией и развитием психоза (M.R. Trimble, 2002); психоз встречался с частотой 2,5 % в обзоре данных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований вигабатрина, достоверно чаще по сравнению с плацебо (частота психоза 2,5 и 0,3 % соответственно, $p = 0,028$). Психоз в большинстве случаев носил транзиторный характер, и его проявления претерпевали обратное развитие после отмены препарата, снижения дозы или назначения нейролептиков (D.F. Levinson, O. Devinsky, 1999). По данным обзора литературы, психоз и галлюцинации относились к основным побочным эффектам вигабатрина (L.J. Willmore и соавт., 2009). В исследовании, где сравнивались побочные эффекты препарата у взрослых и детей, нарушения поведения и гиперактивность чаще отмечались у детей, спутанность сознания и психоз — у взрослых (B. Aurich-Barrera и соавт., 2011). Психоз отмечен при синдроме Ландольта (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002), в том числе у детей (P. Weber и соавт., 2012). Вигабатрин относится к антиэпилептическим препаратам с наиболее высоким риском развития депрессии (10 % больных) [60], частота депрессии еще выше у пациентов группы риска по формированию расстройства настроения; также он относится к препаратам, повышающим риск суицидального поведения [17] Vigabatrin is a drug with propsychotic properties; it is associated with aggressive behavior, dysphoria, depression, and psychosis (M.R. Trimble, 2002); the frequency of psychosis reached 2.5 % in the meta-analysis of double-blind placebo-controlled studies assessing vigabatrin, which was significantly higher than that in the placebo arm (2.5 vs 0.3 % respectively, $p = 0.028$). The majority of patients had transient psychosis, which disappeared after drug cessation or dosage reduction (D.F. Levinson, O. Devinsky, 1999). According to the literature review, psychosis and hallucinations were the most common adverse events associated with vigabatrin (L.J. Willmore et al., 2009). In a study comparing adverse reactions in adults and children, behavioral disorders and hyperactivity were more common in children, whereas confusion and psychosis were more typical of adults (B. Aurich-Barrera et al., 2011). Psychosis was also observed in patients with Landolt syndrome (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002), including children (P. Weber et al., 2012). Vigabatrin is associated with the highest risk of depression (10 % of patients) [60]; the incidence of depression is even higher in patients prone to mood disorders; the drug is also associated with an increased risk of suicidal behavior [17]

Продолжение таблицы 6

Continuation of table 6

Препарат Drug	Описание случаев психотических нарушений и тяжелой депрессии Description of cases of psychotic disorders and severe depression
Леветирацетам Levetiracetam	Описаны случаи развития психоза на фоне приема леветирацетама (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001; М.Ж. Chouinard и соавт., 2006), в том числе 4 случая психоза у детей (инициальная терапия леветирацетамом): бред и галлюцинации (зрительные или слуховые); у пациентов отмечены когнитивные нарушения в анамнезе (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001). Основные побочные эффекты, приводящие к отмене леветирацетама: нарушение поведения, враждебность и психотические проявления (S. Kayani, D. Sirsi, 2012). Частота поведенческих побочных эффектов при приеме леветирацетама выше у детей, чем у взрослых, и выше у детей с предшествующими поведенческими или когнитивными нарушениями (Е.Н. Kossoff и соавт., 2001; М.С. Gustafson и соавт., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012). Леветирацетам чаще, чем другие антиэпилептические препараты, вызывал психотическое расстройство, ассоциированное с приемом антиэпилептических препаратов [29]. Зафиксированы 84 случая появления психотических симптомов при приеме леветирацетама, частота психоза составила 3,7 % [70]. Факторы риска развития психоза при приеме леветирацетама: эпилептический статус, психоз в анамнезе, психические заболевания (кроме психоза) в прошлом, сопутствующий прием фенитоина; напротив, сопутствующая терапия ламотриджином снижала риск развития психоза. Отмечен феномен Ландольта у детей (Т. Yamamoto и соавт., 2001; М. Hirose и соавт., 2003; Т. Kikuchi и соавт., 2013). Леветирацетам относится к антиэпилептическим препаратам со средним риском развития депрессии (не более 4 %) [60]; повышает риск суицидального поведения [17]; описано развитие депрессии при его применении у пожилых пациентов (J.P. Vande Griend и соавт., 2009), развитие гипоманиакальных состояний у пациентов без предшествующих нарушений [16] There were several cases of psychosis in patients receiving levetiracetam (E.H. Kossoff et al., 2001; M.J. Chouinard et al., 2006), including 4 cases of psychosis in children (initial therapy with levetiracetam): delusions and hallucinations (visual or auditory); patients had a history of cognitive impairments (E.H. Kossoff et al., 2001). The main adverse events that required cessation of levetiracetam were as follows: behavioral disorders, hostility, and psychotic manifestations (S. Kayani, D. Sirsi, 2012). The incidence of behavioral adverse effects with levetiracetam was higher in children than in adults and was higher in children with a history of behavioral or cognitive impairments than in children without it (E.H. Kossoff et al., 2001; M.C. Gustafson et al., 2002; S. Kayani, D. Sirsi, 2012). Levetiracetam was more likely to cause psychotic disorders than other antiepileptic drugs [29]. Eighty-four cases of psychotic symptoms in response to levetiracetam were reported; the frequency of psychosis was 3.7 % [70]. Risk factors of psychosis in patients receiving levetiracetam were as follows: status epilepticus, history of psychosis, history of mental disorders (other than psychosis), concomitant use of phenytoin; by contrast, simultaneous use of lamotrigine reduced the risk of psychosis. Landolt syndrome was reported in children (T. Yamamoto et al., 2001; M. Hirose et al., 2003; T. Kikuchi et al., 2013). Levetiracetam is associated with a moderate risk of depression (no more than 4 %) [60]; it increases the risk of suicidal behavior [17]; some authors reported depression in elderly patients receiving levetiracetam (J.P. Vande Griend et al., 2009) and development of hypomanic states in patients with no history of mental disorders [16]
Зонисамид Zonisamide	Психические нарушения чаще возникают у предрасположенных лиц, т. е. у пациентов с ранее существующими психическими симптомами (G. Zaccara и соавт., 2011). Психоз был зарегистрирован у 2 % пациентов (М. Abdoh и соавт., 2011); психоз как проявление синдрома Ландольта отмечен у детей (М. Hirose и соавт., 2003). Описаны 3 пациента со сложными зрительными галлюцинациями после введения зонисамида или повышения дозы (в прошлом у этих пациентов галлюцинации отсутствовали), при снижении дозы или отмене препарата зрительные галлюцинации исчезали и в дальнейшем не возобновлялись (С.І. Akman и соавт., 2003) Patients with pre-existing mental symptoms are more likely to develop mental disorders (G. Zaccara et al., 2011). Psychosis was reported in 2 % of patients (M. Abdoh et al., 2011); psychosis as a manifestation of Landolt syndrome was observed in children (M. Hirose et al., 2003). Three patients developed complex visual hallucinations after administration of zonisamide or dosage increase (these patients had no hallucinations in the past); when the dose was reduced or the drug was ceased, visual hallucinations disappeared (C.I. Akman et al., 2003)
Лакосамид Lacosamide	Описан случай психоза у взрослого пациента с резистентной фокальной эпилепсией на 1-й неделе лечения (D. Chatzistefanidis и соавт., 2013) A case of psychosis has been described in an adult patient with drug-resistant focal epilepsy during the first week of treatment (D. Chatzistefanidis et al., 2013)

Окончание таблицы 5

End of table 5

Препарат Drug	Описание случаев психотических нарушений и тяжелой депрессии Description of cases of psychotic disorders and severe depression
Топирамат Topiramate	При наблюдении 596 пациентов старше 16 лет зарегистрировано 9 случаев психоза (1,5 %); поведенческие и аффективные нарушения зарегистрированы у 75 (12,6 %) пациентов (А.М. Kanner и соавт., 2003). Основные факторы риска развития психоза при приеме топирамата: психиатрические нарушения в анамнезе и пожилой возраст (А.М. Kanner и соавт., 2003); фебрильные судороги в анамнезе, наличие тонических и атонических приступов, высокая частота приступов, мезиальный височный склероз (М. Mula и соавт., 2003, 2004); психоз в рамках синдрома насильственной нормализации (М.Р. Trimble, В. Schmitz, 2002) Nine cases (1.5 %) of psychosis were registered in the study involving 596 patients older than 16 years; behavioral and affective disorders were observed in 75 of them (12.6 %) (A.M. Kanner et al., 2003). The main risk factors for psychosis in patients receiving topiramate are as follows: history of psychiatric disorders and advanced age (A.M. Kanner et al., 2003); history of febrile seizures, presence of tonic and atonic seizures, high frequency of seizures, mesial temporal sclerosis (M. Mula et al., 2003, 2004); psychosis in patients with forced normalization (M.R. Trimble, B. Schmitz, 2002)
Фенобарбитал и другие барбитураты Phenobarbital and other barbiturates	Могут вызывать тяжелую депрессию (G. Barabas, W.S. Matthews, 1988), в том числе у детей, до 40 % случаев (D.A. Brent и соавт., 1987); относятся к антиэпилептическим препаратам с наиболее высоким риском развития депрессии (>10 %) [60]. По данным широкомасштабного исследования, фенобарбитал относится к препаратам, значительно повышающим у больных эпилепсией риск суицида (J.B. Olesen и соавт., 2010); значительно повышает риск депрессии и суицидального поведения (R.A. Machado и соавт., 2011). Депрессия, а также когнитивные и поведенческие нарушения – основные побочные эффекты препаратов барбитуровой группы (V.V. Kalinin, 2007) Can cause severe depression (G. Barabas, W.S. Matthews, 1988), including that in children; up to 40 % of cases (D.A. Brent et al., 1987); the drugs are associated with the highest risk of depression (>10 %) [60]. Phenobarbital was found to significantly increase the risk of suicide in patients with epilepsy (J.B. Olesen et al., 2010); it also increased the risk of depression and suicidal behavior (R.A. Machado et al., 2011). Depression, as well as cognitive and behavioral disorders, are the main adverse effects of barbiturates (V.V. Kalinin, 2007)
Ламотриджин Lamotrigine	Большинство авторов отмечают благоприятный эффект ламотриджина на настроение – препарат играет роль стабилизатора настроения [47, 49]. Относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60] и к группе препаратов низкого риска по развитию суицидального поведения [17], однако некоторые авторы указывают на повышение риска суицидального поведения [56, 62]. Описаны крайне редкие случаи синдрома Ландольта, в том числе при приеме ламотриджина в сочетании с вальпроатом (А.В. Turan и соавт., 2012; В. Clemens, 2005) The majority of authors reported a beneficial effect of lamotrigine on mood: the drug acts as a mood stabilizer [47, 49]. The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60] and low risk of suicidal behavior [17]; however, some authors reported increased risk of suicidal behavior [56, 62]. There were extremely rare cases of Landolt syndrome described in patients receiving combination of lamotrigine and valproate (A.B. Turan et al., 2012; B. Clemens, 2005)
Фенитоин Phenytoin	Относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60], однако был связан с возникновением депрессивных эпизодов и риском суицида [56] The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60]; however, it was reported to cause depressive episodes with a risk of suicide [56]
Карбамазепин Carbamazepine	Синдром насильственной нормализации при приеме карбамазепина встречается казуистически редко (Y. Hirashima и соавт., 2008). Относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60], может улучшать настроение у пациентов с эпилепсией [49] Forced normalization is extremely rare in patients receiving carbamazepine (Y. Hirashima et al., 2008). The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60] and can improve mood in patients with epilepsy [49]
Окскарбазепин Oxcarbazepine	Относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60] и к группе препаратов низкого риска по развитию суицидального поведения [17]. Оказывает положительный психотропный эффект [17, 60], может улучшать настроение у пациентов с эпилепсией [49] The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60] and low risk of suicidal behavior [17]. It has a positive psychotropic effect [17, 60] and can improve mood in patients with epilepsy [49]

Окончание таблицы 6

End of table 6

Препарат Drug	Описание случаев психотических нарушений и тяжелой депрессии Description of cases of psychotic disorders and severe depression
Вальпроат Valproate	Синдром насильственной нормализации при приеме вальпроата встречается казуистически редко, при сочетании с ламотриджином [23, 82]. Вальпроат относится к антиэпилептическим препаратам с низким риском развития депрессии (<1 %) [60]. Серотонинергический механизм действия вальпроата оказывает положительное влияние на аффективную сферу — препарат может улучшать настроение у пациентов с эпилепсией [49] Forced normalization is extremely rare in patients receiving valproate in combination with lamotrigine [23, 82]. The drug is associated with a low risk of depression (<1 %) [60]. The serotonergic mechanism of valproate action has a positive effect on the affective sphere: the drug can improve mood in patients with epilepsy [49]
Перампанел Perampanel	В обзоре результатов 3 клинических исследований III фазы (F. Rugg-Gunn, 2014) и в исследованиях, проводимых в клинической практике (B.J. Steinhoff и соавт., 2014; A. Rohrer и соавт., 2016), сообщается о случаях депрессии и агрессивности, чаще при применении дозы 12 мг, чем менее высокой дозы (A.B. Ettinger и соавт., 2015). Риск психиатрических побочных эффектов, варьирующих от легкой депрессии до агрессии и суицидальных попыток, выше у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе (A. Rohrer и соавт., 2016) In a meta-analysis involving three phase III clinical trials (F. Rugg-Gunn, 2014) and in clinical studies (B.J. Steinhoff et al., 2014; A. Rohrer et al., 2016), the authors reported cases of depression and aggressiveness, observed more frequently in patients receiving 12 mg of perampanel than in those receiving a lower dose (A.B. Ettinger et al., 2015). The risk of psychiatric side effects (ranging from mild depression to aggression and suicidal attempts) is higher in patients with a history of mental disorders (A. Rohrer et al., 2016)

центрах мира для лечения синдрома Леннокса — Га-сто). По данным обзора Моавего и соавт. (2017), из 10 новых АЭП ламотриджин и руфинамид были расценены как препараты с наилучшим влиянием на когнитивные функции детей.

Специфичной для детей с эпилепсией является возможность развития не только стойких нарушений интеллекта (умственной отсталости), но и задержки психического и речевого развития, трудностей обучения под влиянием заболевания и лечения. Кроме того, одна из специфических проблем у детей — проявление синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) при эпилепсии, характеризующегося гиперактивностью, невнимательностью, импульсивностью, нарушением программирования и контроля. СДВГ встречается у 7–9 % детского населения, однако его распространенность у детей с эпилепсией достигает 20–50 % [86]. В настоящее время между исследователями продолжается дискуссия о том, отличается ли СДВГ при эпилепсии от данного расстройства у детей, не страдающих эпилепсией. Иными словами, в случае СДВГ при эпилепсии является ли дефицит внимания первичным или формируется вторично как замедление процессов переработки информации в результате воздействия

эпилептического процесса или АЭП. СДВГ-подобные ПЭ могут возникать при приеме фенобарбитала (20–60 %), бензодиазепинов [31], габапентина, вигабатрина и топирамата [41], леветирацетама [31, 72]. Частота поведенческих ПЭ при приеме леветирацетама выше у детей, чем у взрослых, и выше у детей с резистентной к терапии эпилепсией, с предшествующими когнитивными и поведенческими нарушениями [40, 50, 51]. Ламотриджин и карбамазепин могут оказывать положительное влияние на внимание и поведение и улучшают проявления СДВГ у больных эпилепсией [73].

В 2016 г., по данным отчета рабочей группы ILAE (ILAE Task Force Report), были обобщены следующие закономерности положительного и отрицательного влияния АЭП на когнитивные функции и поведение у детей (A. Aldenkamp и соавт., 2016):

- негативные когнитивные эффекты у детей с эпилепсией: фенобарбитал, фенитоин, топирамат, зонисамид;
- негативные эффекты на поведение детей: фенобарбитал, вальпроат*, габапентин, топирамат, леветирацетам и зонисамид;
- данные в отношении влияния АЭП на когнитивные функции и поведение противоречивы, не до-

*Однако в связи с малочисленностью исследований поведенческих эффектов вальпроата в настоящее время недостаточно информации о возможной клинически значимой связи между поведенческими нарушениями и приемом вальпроата.

казаны: этосуксимид, клобазам, вигабатрин, фелбамат, прегабалин, стирипентол, руфинамид, лакосамид и ретигабин;

- нейтральный эффект в отношении когнитивных функций: вальпроат, карбамазепин, габапентин и окскарбазепин;
- нейтральный эффект на поведение: карбамазепин;
- положительные когнитивные эффекты: ламотриджин и леветирацетам;
- положительный эффект на поведение: ламотриджин.

Таким образом, при лечении детей следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим наименьшей системной токсичностью и не влияющим негативно на когнитивную сферу и поведение, с учетом факторов риска у каждого конкретного ребенка.

В целом вальпроаты не оказывают негативного влияния на когнитивные функции и во многих случаях способствуют их улучшению в связи с нормотимическим действием, а также за счет нормализации показателей электроэнцефалограммы могут положительно влиять на поведение и настроение [39, 60]. Эти свойства вальпроата крайне важны и представляют очень важное преимущество перед другими АЭП.

Переносимость и безопасность антиэпилептических препаратов: результаты сравнительных исследований

Важную информацию об основных аспектах безопасности АЭП позволяют получить сравнительные исследования с участием большого числа пациентов. Они позволяют выявить основные проблемы переносимости, действительно часто встречающиеся в повседневной клинической практике.

Например, при анализе аспектов переносимости в исследовании SANAD наиболее значимым ПЭ вальпроата было увеличение массы тела, при приеме топирамата основными связанными с терапией ПЭ были усталость, психические и когнитивные нарушения, а при приеме ламотриджина наиболее частым ПЭ, приводящим к отмене препарата, была кожная сыпь (зарегистрирована в 4 % случаев) [57]. В исследовании КОМЕТ (многоцентровое рандомизированное открытое исследование с параллельными группами класса III), сравнивающим леветирацетам, вальпроат

и карбамазепин по эффективности и переносимости у 1688 пациентов подросткового возраста и взрослых, основными ПЭ были: при приеме вальпроата — тремор и увеличение массы тела, при приеме леветирацетамы — депрессия, при приеме карбамазепина — сыпь. Головная боль, усталость и головокружение с равной частотой встречались при приеме этих АЭП [81]. Еще в одном недавно проведенном исследовании, оценивающем эффективность лечения ЮМЭ в клинической практике [46], у 48 % пациентов, получавших ламотриджин, отмечено отсутствие эффекта или аггравация миоклонических приступов. В 12 % случаев на фоне приема ламотриджина отмечено развитие аллергической сыпи. В то же время 43 % пациентов, получавших леветирацетам, предъявляли жалобы на раздражительность, агрессию и выраженные нарушения настроения.

Выводы

Таким образом, представленный обзор литературы показывает, что препараты вальпроевой кислоты сохраняют позицию базовых препаратов для лечения эпилепсии спустя 57 лет после начала их применения. За многие годы приема эффективность и переносимость препаратов этой группы хорошо изучены. Вальпроаты высокоэффективны при широком спектре эпилептических приступов и эпилептических синдромов и практически не вызывают аггравации, при этом отсутствуют типы приступов и формы эпилепсии, при которых вальпроат был бы заведомо противопоказан. Основными проблемами переносимости вальпроата являются риск развития нейроэндокринных репродуктивных расстройств у женщин репродуктивного возраста и тератогенный эффект во время беременности. По многим другим аспектам переносимости вальпроат имеет преимущества, в том числе редко вызывает аллергические реакции (в отличие от карбамазепина и ламотриджина). Кроме того, вальпроат не оказывает негативного влияния на когнитивную сферу и может улучшать настроение (в отличие от многих старых и новых АЭП). Отсутствие негативного влияния на когнитивные функции, настроение и поведение является очень важным фактором для качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астахова А.В., Ушкалова Е.А. Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей. Безопасность лекарств 1997;(2):5–12. [Astakhova A.V., Ushkalova E.A. Adverse reactions caused by anticonvulsants in children. Bezopasnost lekarstv = Drug Safety 1997;(2):5–12. (In Russ.)].
2. Зенкова А.Л., Шатенштейн А.А. Влияние антиэпилептических препаратов на когнитивные функции пациентов (обзор литературы). Вестник эпилептологии 2014;(1–2):35–42. [Zenkova A.L., Shatenshteyn A.A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive functions of patients (literature review). Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2014;(1–2):35–42. (In Russ.)].

3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, men and women. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. 4-е изд-е. М.: ООО «Системные решения», 2018. 608 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnosis and treatment. 4th edn. Moscow: "Sistemnye resheniya" LLC, 2018. 608 p. (In Russ.)].
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Формирование когнитивных и психических нарушений при эпилепсии: роль различных факторов, связанных с заболеванием и лечением (обзор литературы и описания клинических случаев). Русский журнал детской неврологии 2017;12(3):7–33. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Development of cognitive and mental disorders in epilepsy: the role of various factors associated with the disease and treatment (literature review and case reports). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(3):7–33. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.17650/2073-8803-2017-12-3-7-33>.
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бородин Р.А., Мухина Л.Н. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Делацином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии (исследование Института детской неврологии). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):4–15. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Borodin R.A., Mukhina L.N. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with Depakine Chronosphere, long-acting carbamazepine, and oxcarbazepine in patients with symptomatic and cryptogenic focal epilepsy (study of the Institute of Pediatric Neurology). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):4–15. (In Russ.)]. DOI: [10.17650/2073-8803-2015-1-4-15](http://dx.doi.org/10.17650/2073-8803-2015-1-4-15).
7. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рыкова Е.А. Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997;(7):25–31. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Rykova E.A. Side effects of anticonvulsants in the treatment of idiopathic generalized epilepsy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1997;(7):25–31. (In Russ.)].
8. Проваторова М.А. Парадоксальные эффекты антиэпилептических препаратов при лечении различных форм эпилепсии у детей. Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Provatorova M.A. Paradoxical effects of anti-epileptic drugs in the treatment of various forms of epilepsy. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2011. (In Russ.)].
9. Проваторова М.А., Воронкова К.В., Пылаева О.А. и др. Агравация эпилепсии. Неврологический вестник 2011;(2):86–91. [Provatorova M.A., Voronkova K.V., Pylaeva O.A. et al. Aggravation of epilepsy. Nevrologicheskiy vestnik = Neurological Bulletin 2011;(2):86–91.
10. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.)].
11. Пылаева О.А., Воронкова К.В., Петрухин А.С. Эффективность и безопасность антиэпилептической терапии у детей (сравнительная оценка препаратов вальпроевой кислоты и барбитуратов). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;(8):61–5. [Pylaeva O.A., Voronkova K.V., Petrukhin A.S. Efficacy and safety of antiepileptic therapy in children (comparison of valproic acid and barbiturates). Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;(8):61–5. (In Russ.)].
12. Пылаева О.А. Проблемы безопасности антиэпилептической терапии: влияние барбитуратов на психическое состояние, поведение и социальную адаптацию. Вестник эпилептологии 2003;(1):8–11. [Pylaeva O.A. Safety of antiepileptic therapy: effect of barbiturates on mental state, behavior, and social adaptation. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2003;(1):8–11. (In Russ.)].
13. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благосклонова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. С. 547–618. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagosklonova N.K., Alihanov A.A. Childhood epileptology. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 547–618. (In Russ.)].
14. Abou-Khalil B., Misulis K. Seizure management. In: Atlas of EEG, seizure semiology and management. 2nd edn. Oxford University Press, 2014. Pp. 269–304.
15. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. Epileptic Disord 2016. DOI: [10.1684/epd.2016.0817](http://dx.doi.org/10.1684/epd.2016.0817).
16. Altınöz A.E., Tosun Altınöz Ş., Güzel Biltekin B., Can Kaya M. Levetiracetam induced hypomania: a case report. Ther Adv Drug Saf 2019;10:2042098619876754. DOI: [10.1177/2042098619876754](http://dx.doi.org/10.1177/2042098619876754).
17. 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;75:335–40.
18. Arhan E., Serdaroğlu A., Hirfanoglu T., Kurt G. Aggravation of seizures and status epilepticus after vagal nerve stimulation therapy: the first pediatric case and review of the literature. Childs Nerv Syst 2018. DOI: [10.1007/s00381-018-3806-x](http://dx.doi.org/10.1007/s00381-018-3806-x).
19. Arts W.F. Newly diagnosed epilepsies: clinically relevant conclusions from global studies on outcome. In: Outcome of Childhood Epilepsies. Paris: J.L., 2013. Pp. 33–44.
20. Arzimanoglou A. Treatment options in pediatric epilepsy syndromes. Epileptic Disord 2002;4(3):217–25.
21. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, 2004. Pp. 354–386.
22. Atif M., Azeem M., Sarwar M.R. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. Springerplus 2016;5:182. DOI: [10.1186/s40064-016-1824-2](http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-1824-2).
23. Banwari G.H., Parmar C.D., Kandre D.D. Alternative psychosis – is it a defined clinical entity? Indian J Psychol Med 2013;35:84–6.
24. Barabas G., Matthews W.S. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. Pediatrics 1988;82:284–5.
25. Bertsche A., Neininger M.P., Dahse A.J. et al. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. Eur J Pediatr 2014;173(1):87–92.
26. Born C., Dittmann S., Post R.M. et al. Newer prophylactic agents for bipolar disorder and their influence on suicidality. Arch Suicide Res 2005;9:301–6.
27. Callaghan N., Kenny R.A., O'Neill B. et al. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48(7):639–44.
28. Chadwick D., Marson T. Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. Epilepsia 2007;48(7):1259–63.

29. Chen Z., Lusicic A., O'Brien T.J. et al. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain* 2016;139(Pt 10):2668–78.
30. Chowdhury A., Brodie M.J. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Res* 2016;119:62–6.
31. 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.
32. Coppola G. Treatment of partial seizures in childhood: an overview. *CNS Drugs* 2004;18:133–56.
33. Cvetkovska E., Kuzmanovski I., Babunovska M. et al. Levetiracetam-induced seizure aggravation in patients with focal cortical dysplasia. *Clin Neuropharmacol* 2018;41(6):218–21. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000304.
34. De Silva M., MacArdle B., McGowan M. et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet* 1996;347(9003):709–13.
35. Dussaule C., Bouilleret V. Psychiatric effects of antiepileptic drugs in adults. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018;16(2):181–8. DOI: 10.1684/pnv.2018.0733.
36. Galappaththy P., Liyanage C.K., Lucas M.N. et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):230. DOI: 10.1186/s12884-018-1857-3.
37. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000;22:75–80.
38. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551–63. DOI: 10.1111/epi.12074.
39. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Paediatr Drugs* 2006;8(2):113–29.
40. Gustafson M.C., Ritter F.J., Frost M.D. et al. Behavioral and emotional effects of levetiracetam in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:58–62.
41. Hamoda H.M., Guild D.J., Gumlak S. et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. *Expert Rev Neurother* 2009;9:1747–54.
42. Harden C.L. et al., American Academy of Neurology, American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):133–41.
43. Hirsch E., Genton P. Antiepileptic drug-induced pharmacodynamic aggravation of seizures: does valproate have a lower potential? *CNS Drugs* 2003;17:633–40.
44. 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.
45. Iliescu C., Tarța-Arsene O., Craiu D. Valproic acid, polycystic ovary syndrome and the adolescent with epilepsy. *Farmacia* 2017;65:1–4.
46. Johannessen Landmark C., Fløgstad I., Syvertsen M. et al. Treatment and challenges with antiepileptic drugs in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019;98(Pt A):110–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.05.021.
47. Johannessen S.I., Ben-Menachem E. Management of focal-onset seizures. An update on drug treatment. *Drugs* 2006;66:1701–25.
48. Josephson C.B., Engbers J.D.T., Jette N. et al. Prescription trends and psychiatric symptoms following first receipt of one of seven common antiepileptic drugs in general practice. *Epilepsy Behav* 2018;84:49–55. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.04.012.
49. Kalinin V.V. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf* 2007;30:123–42.
50. Kayani S., Sirsi D. The safety and tolerability of newer antiepileptic drugs in children and adolescents. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:51–63. DOI: 10.4137/JCNSD.S5097.
51. Kossoff E.H., Bergery G.K., Freeman J.M. et al. Levetiracetam psychosis in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1611–3.
52. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9.
53. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406.
54. Liu J., Wang L.N., Wang Y.P. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;12:CD010008. DOI: 10.1002/14651858.CD010008.pub2.
55. Macfarlane A., Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:200.
56. 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;20:280–4.
57. Marson A.G., Al-Kharusi A.M., Alwaidh M. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000–15.
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):464–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.01.006.
59. Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):693–701.
60. Mula M., Sander J.W. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30:555–67.
61. Nicolson A., Appleton R.E., Chadwick D.W., Smith D.F. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(1):75–9.
62. Olesen J.B., Hansen P.R., Erdal J. et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:518–24.
63. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol* 2009;28(1):1–10.
64. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49, 325–335.
65. Panayiotopoulos C.P. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. Springer, 2007. Pp. 155–184.
66. Panayiotopoulos C.P. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 (Suppl 9):57–66.
67. Pavlidis E., Rubboli G., Nikanorova M. et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES) induced by oxcarbazepine in idiopathic focal epilepsy in childhood. *Funct Neurol* 2015;30(2):139–41.
68. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695–724.
69. Perucca E., Gram L., Avanzini G. et al. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998;39:5–17.
70. Pinckaers F.M.E., Boon M.E., Majoie M.H.J.M. Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective

- study. *Epilepsy Behav* 2019;100(Pt A):106344. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.05.039.
71. 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;19:6–14.
72. Schiemann-Delgado J., Yang H., de la Loge C. et al. A Long-term open-label extension study assessing cognition and behavior, tolerability, safety, and efficacy of adjunctive levetiracetam in children aged 4 to 16 years with partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2012;27:80–9.
73. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32:1–10.
74. Sima I.P., Page B.P. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9(2):118–29. DOI: 10.1177/1756285615623934.
75. Somerville E.R. Levetiracetam-induced seizure aggravation in patients with focal cortical dysplasia. *Clin Neuropharmacol* 2019;42(4):146. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000349.
76. Stephen L.J. Drug treatment of epilepsy in elderly people: focus on valproic acid. *Drugs Aging* 2003;20(2):141–52.
77. Thomas P., Valton L., Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006;129:1281–92.
78. Toepfer M., Sitter T., Lochmuller H. et al. Drug-induced systemic lupus erythematosus after 8 years of treatment with carbamazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:193–4.
79. Trimble M.R. Interictal psychoses of epilepsy. In: *Advances in Neurology*. Vol. 55. New York: Raven Press, 1991. Pp. 143–152.
80. Trimble M.R., Schmitz B. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Guildford: Clarus Press Ltd, 2002.
81. Trinka E., Marson A.G., Van Paesschen W. et al. KOMET: an unblinded, randomized, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1138–47.
82. Turan A.B., Seferoglu M., Taskapilioglu O. et al. Vulnerability of an epileptic case to psychosis: sodium valproate with lamotrigine, forced normalization, postictal psychosis or all? *Neurol Sci* 2012;33:1161–3.
83. Vajda F.J., O'Brien T.J., Lander C.M. et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol Scand* 2014;130(4):234–8. DOI: 10.1111/ane.12280.
84. Van Veenendaal T.M., Ijff D.M., Aldenkamp A.P. 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. Vossler D.G. Comparative risk of major congenital malformations with 8 different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr* 2019;19(2):83–5. DOI: 10.1177/1535759719835353.
86. 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.
87. Wolf P. Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or “forced” normalization. *Adv Neurol* 1991; 55:127–42.
88. Wolf P. Epileptic seizures and syndromes. London: J Libbey, 1994.
89. Wyllie E. Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. 6th edn. 2015. 2088 p.
90. Yang M.T., Lee W.T., Chu L.W. et al. Anti-epileptic drugs-induced *de novo* absence seizures. *Brain Dev* 2003;25:51–6.
91. Yerevanian B.I., Koek R.J., Mintz J. Lithium, anticonvulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003;73:223–8.

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