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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Эпилептический статус фокальных приступов с нарушением осознания

Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных

Исходы нейроинфекций и их предикторы

Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность

ТОМ 15
№ 3-4
2020

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

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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.

ТОМ 15

№ 3–4

2020

ОСНОВАН В 2006 г.

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

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

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

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

Редактор **А.В. Лукина**
Корректор **М.А. Андросова**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **О.В. Гончарук**

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

Руководитель проекта
А.В. Донских,
+7 (499) 929-96-19,
a.donskih@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.

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

Русский журнал детской неврологии. 2020. Том 15. № 3–4. 1–94.
Сдано в печать: 00.00.2021.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор». 127273, Москва, Сигнальный проезд, 19

Тираж 2000 экз. Бесплатно

www.rjcn.ru

"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.

VOL. 15

№ 3–4

2020

FOUNDED IN 2006

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 **M.A. Androsova**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **O.V. Goncharuk**

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

Project Manager
A.V. Donskih, +7 (499) 929-96-19, a.donskih@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).

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

Russkiy Zhurnal Detskoy Nevrologii. 2020. Volume 15. № 3–4. 1–94.
Submitted: 00.00.2021.

Pressa Rossii catalogue index: 88083

Printed at the Mediacolor LLC. 19, Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.

2000 copies.
Free distribution.

www.rjcn.ru

Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию «Русского журнала детской неврологии» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

– название статьи,
– инициалы и фамилии всех авторов,
– ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
– полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
– адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

– фамилия, имя, отчество полностью,
– занимаемая должность,
– ученая степень, ученое звание,
– персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: http://orcid.org/),
– персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial. asp),
– контактный телефон,
– адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (бóльший объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

– введение,
– цель,
– материалы и методы,
– результаты,
– обсуждение,
– заключение (выводы),
– конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
– одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
– информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполнеными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «*а*», «*б*» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). **Количество цитируемых работ:** в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

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

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу rjcn@epileptologist.ru с обязательным указанием названия журнала.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

REVIEWS AND LECTURES

CLINICAL CASE

OBITUARY

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 15 / VOL. 15 3–4 2020

Эпилептический статус фокальных приступов с нарушением осознания

В.Е. Китаева[1], А.С. Котов[2]

[1]*ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;*
[2]*ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2*

Контакты: *Варвара Евгеньевна Китаева varvara-kitaeva@mail.ru*

Введение. *Эпилептический статус фокальных приступов с нарушением осознания (ЭС ФПНО) – это серия фокальных приступов с потерей или изменением сознания, между которыми не происходит полного восстановления сознания. Данные эпилептические статусы характерны для пациентов с височной (особенно со склерозом гиппокампа) и лобной эпилепсией. Важно дифференцировать ЭС ФПНО со статусом абсансов, с психическими заболеваниями, с постиктальной спутанностью. Как правило, эпилептический статус прекращается сам, без специального лечения.*
Цель исследования *– изучение особенностей эпидемиологии, этиологии, диагностики, терапии и прогноза у пациентов с ЭС ФПНО.*
Материалы и методы. *В исследование было включено 1350 последовательных пациентов с диагнозом эпилепсии.*
Результаты и обсуждение. *ЭС ФПНО в анамнезе был выявлен у 20 пациентов (14 женщин и 6 мужчин), он возникал в возрастном интервале от 5 до 66 лет. У 13 (65 %) пациентов была диагностирована медиальная височная эпилепсия, у 5 (25 %) – лобная эпилепсия, у 2 (10 %) – латеральная височная эпилепсия. Только у 80 % пациентов лечение было адекватным до развития ЭС ФПНО, у 20 % пациентов терапия была неадекватной, что и обусловило в дальнейшем развитие эпилептического статуса. У 40 % пациентов возникновение ЭС ФПНО связано с собственной некомплаентностью, у 30 % пациентов развитие ЭС ФПНО имело ятрогенные причины. Неэффективность мер по предотвращению эпилептического статуса была отмечена только у пациента с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией и у некомплаентных пациентов.*
Выводы. *ЭС ФПНО встречается у 1 % больных с эпилепсией. Среди пациентов преобладают пациенты женского пола с височной или лобной эпилепсией; эпилептический статус может развиться в любом возрасте и часто провоцируется изменениями терапии по рекомендациям врачей или в связи с некомплаентностью пациента. Обычно эпилептический статус купируется самостоятельно, для предотвращения его рецидивов необходима адекватная антиэпилептическая терапия. Прогноз у пациентов с ЭС ФПНО является благоприятным, однако общий прогноз остается серьезным в связи с тяжестью течения собственно эпилепсии.*

Ключевые слова: *эпилептический статус, фокальные приступы с нарушением осознания, височная эпилепсия, лобная эпилепсия*

Для цитирования: *Китаева В.Е., Котов А.С. Эпилептический статус фокальных приступов с нарушением осознания. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):10–8.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-10-18

STATUS EPILEPTICUS OF FOCAL IMPAIRED-AWARENESS SEIZURES

V.E. Kitaeva[1], A.S. Kotov[2]

[1]*A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;*
[2]*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia*

Background. *The status epilepticus of focal impaired-awareness seizures (SE FIAS) is a series of focal seizures with loss or change of consciousness, between which there is no complete recovery of consciousness. This status epilepticus occurs in patients with temporal (especially with hippocampal sclerosis) and frontal epilepsy. It is important to differentiate SE FIAS with the absence status epilepticus, with psychiatric disorder, with postictal confusion. As a rule, this status epilepticus is self-terminate, without special treatment.*
Objective: *to study the features of epidemiology, etiology, diagnosis, therapy and prognosis in patients with SE FIAS.*
Materials and methods. *The study included 1350 consecutive patients diagnosed with epilepsy.*
Results and discussion. *A history of SE FIAS was found in 20 patients (14 women and 6 men), it occurred in the age range from 5 to 66 years. 13 patients (65 %) had mesial temporal lobe epilepsy, 5 patients (25 %) had frontal lobe epilepsy, and 2 patients (10 %) had lateral temporal lobe epilepsy. Only in 80 % of patients treatment was adequate before the development of SE FIAS, in 20 % of patients it was inadequate and subsequently caused the development of status epilepticus. In 40 % of patients the occurrence of SE FIAS is associated with their own non-compliance; in 30 % of patients the development of status epilepticus had iatrogenic causes. Measures to prevent the development of status epilepticus were ineffective only in patients with pharmacoresistant symptomatic epilepsy and in non-compliant patients.*

Conclusions. *SE FIAS occurs in 1 % of patients with epilepsy. Among patients, women with temporal or frontal epilepsy dominate; status epilepticus occurs at any age and is often triggered by changes in therapy due to doctors' recommendations or patient non-compliance. Usually the status is self-terminating. To prevent its recurrence, adequate antiepileptic therapy is necessary. The prognosis in patients with SE FIAS is favorable; however, the general prognosis remains serious due to the severity of the course of epilepsy.*

Key words: *status epilepticus, focal impaired-awareness seizures, temporal lobe epilepsy, frontal lobe epilepsy*

For citation: *Kitaeva V.E., Kotov A.S. Status epilepticus of focal impaired-awareness seizures. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):10–8. (In Russ.).*

Введение

Эпилептический статус фокальных приступов с нарушением осознания (ЭС ФПНО), или status epilepticus of focal impaired-awareness seizures (SE FIAS) (прежнее название «эпилептический статус сложных парциальных приступов» – complex partial status epilepticus, CPSE) – это серия фокальных приступов с потерей или изменением сознания, между которыми не происходит полного восстановления сознания.

Как известно, эпилептический статус (ЭС) – это состояние, возникающее в результате либо сбоя механизмов в головном мозге, ответственных за прекращение приступов, либо запуска механизмов, которые приводят к аномально продолжительным приступам [9]. ЭС ФПНО нередко развивается без видимых причин, в других случаях имеется триггерный фактор, например изменения в терапии.

С помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) было обнаружено, что данные ЭС характерны для пациентов с височной (особенно со склерозом гиппокампа) и лобной эпилепсией, при этом во время ЭС наблюдается постоянная и/или циклическая эпилептическая активность, что клинически может проявляться в виде продолжительного или рецидивирующего приступа.

Важной задачей является дифференциальная диагностика ЭС ФПНО со статусом абсансов [7], с психическими заболеваниями [4, 8] (особенно с фугой), с постиктальной спутанностью.

Как правило, ЭС прекращается сам, без специального лечения [5], благодаря активации противоэпилептической системы в головном мозге; задачами врача являются оптимизация терапии и предотвращение рецидива ЭС.

Цель исследования – изучение особенностей эпидемиологии, этиологии, диагностики, терапии и прогноза у пациентов с ЭС ФПНО.

Материалы и методы

В исследование было включено 1350 последовательных пациентов с диагнозом эпилепсии. При отборе были исключены пациенты с неэпилептическими приступами. У всех пациентов был собран анамнез, проведены общий и неврологический осмотры, выполнены общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, а также дополнительные исследования, ЭЭГ и/или видео-ЭЭГ-мониторинг, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Лабораторные анализы проводили в сертифицированной лаборатории ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

При проведении ЭЭГ применяли модульную систему для комплексной функциональной диагностики Ates Diagnostic с принадлежностями (Ates Medica Device S.R.L., Италия). Результаты ЭЭГ систематизировали согласно международной классификации нарушений по данным ЭЭГ по Luders и Noachtar (2000) [6].

Для видео-ЭЭГ-мониторинга использовали электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА-21/26-«Энцефалан-131-03», регистрационное удостоверение № 29/03030698/0442-03 от 20.03.2003, сертификат соответствия Госстандарта России № РОСС RU.ИМ02. В12493 (НПФ «Медиком МТД», Россия).

Выявление структурных поражений головного мозга проводили при помощи МРТ с использованием томографа со сверхпроводящим магнитом Achieva с напряженностью магнитного поля 3 Т и шагом сканирования 3–5 мм (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды).

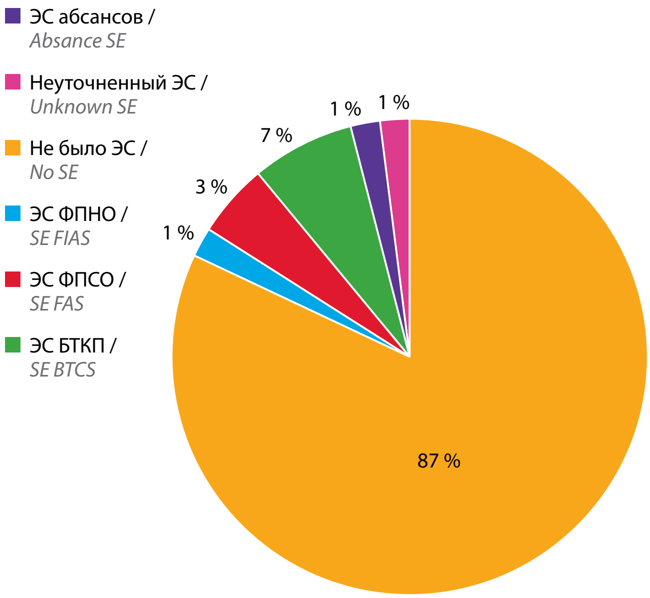
Для статистической обработки данных использовали программу Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 1350 пациентов с диагнозом эпилепсии (666 мужчин, 684 женщины) от 20 до 95 лет, у которых дебют эпилепсии произошел в возрасте от первых дней жизни до 75 лет, среди них 13 % имели ЭС в анамнезе (см. рисунок).

Необходимо отметить, что у многих пациентов, включенных в наше исследование, диагноз ЭС не устанавливался, а маскировался за такими формулировками, как «серия приступов», «повторные приступы», «судорожный синдром», «энцефалопатия» и т. д., поэтому диагноз ЭС в таких случаях был установлен нами ретроспективно.

Как видно из рисунка, у большинства пациентов с эпилепсией эпизодов ЭС в анамнезе не отмечалось. Среди пациентов с ЭС чаще всего в анамнезе встречаются ЭС билатеральных тонико-клонических приступов



Распределение пациентов по наличию или отсутствию эпизодов эпилептического статуса (ЭС) в анамнезе, а также по видам ЭС (n = 1350). ЭС ФПНО – эпилептический статус фокальных приступов с нарушением осознания; ЭС ФПСО – эпилептический статус фокальных приступов с сохранным осознанием; ЭС БТКП – эпилептический статус билатеральных тонико-клонических приступов

The distribution of patients according to the presence or absence of status epilepticus (SE) and to the types of SE (n = 1350). SE FIAS – status epilepticus of focal impaired-awareness seizures; SE FAS – status epilepticus of focal aware seizures; SE BTCS – status epilepticus of bilateral tonic-clonic seizure

в связи с тем, что это самая тяжелая и драматичная форма ЭС и диагностировать ее легче, чем другие формы ЭС. Несколько реже среди пациентов с ЭС встречались ЭС фокальных приступов с сохранным осознанием. Еще реже встречались ЭС ФПНО, ЭС абсансов и неуточненный ЭС.

В нашем исследовании ЭС фокальных приступов с сохранным осознанием встречался чаще, чем ЭС ФПНО. Однако такие данные были получены нами при ретроспективном анализе, когда сложно установить степень сохранности осознания у пациентов во время ЭС, поэтому мы учитывали форму эпилепсии и локализацию эпилептогенного очага (например, наличие небольшого кортикального эпилептогенного дефекта может проявляться в виде ЭС фокальных приступов с сохранным осознанием, а склероза гиппокампа – чаще в виде ЭС ФПНО), возраст пациентов (ЭС фокальных приступов с сохранным осознанием встречается чаще у пожилых людей ввиду более высокого порога приступов из-за возрастных изменений), причину развития ЭС, а также данные, представленные самим пациентом и свидетелями приступов.

В то время как ЭС билатеральных тонико-клонических приступов уделяется много внимания [1–3], ЭС ФПНО традиционно меньше освещен в медицинской литературе.

В наше исследование вошли 20 пациентов с ЭС ФПНО, что составило 1 % от общего числа обследованных больных эпилепсией.

В группе пациентов с ЭС ФПНО было 14 женщин и 6 мужчин. Данные о пациентах с ЭС ФПНО представлены в таблице.

Как видно из таблицы, соотношение женщин и мужчин составило 7:3. Возраст пациентов на момент исследования был от 29 до 78 лет. Дебют эпилепсии зарегистрирован в возрасте от нескольких месяцев до 52 лет. ЭС ФПНО возникал в 5–66 лет. Таким образом, ЭС ФПНО при эпилепсии может развиться в любом возрасте, но чаще наблюдается у лиц женского пола.

Среди пациентов с ЭС ФПНО в половине случаев была диагностирована фокальная эпилепсия неизвестной этиологии, в другой половине случаев – симптоматическая эпилепсия. В ходе исследования между пациентами с этими формами эпилепсии не было выявлено отличий в течении эпизодов ЭС и их курабельности.

По клиническим данным, эпилептический очаг располагался у пациентов в височной или лобной доле, у многих пациентов локализация поражения в этой области была подтверждена с помощью ЭЭГ и/или видео-ЭЭГ-мониторинга, МРТ головного мозга.

У 13 (65 %) пациентов была диагностирована медиальная височная эпилепсия (у 8 пациентов локализация очага была подтверждена с помощью ЭЭГ; при проведении МРТ у 3 пациентов выявлен склероз гиппокампа, у 2 – эпилептогенные изменения в височных долях, у остальных не было обнаружено характерных нарушений). У пациентов отмечалась аура (страх, волнение, паника, ощущение «наплыва», déjà vu, ощущение нахождения в 2 реальностях, неприятное ощущение в эпигастральной области, тошнота, восходящее эпилептическое чувство, странный запах), затем мог развиться приступ с полной или частичной потерей сознания либо с изменением сознания, во время которого отмечались заторможенность поведенческих реакций, автоматизмы, редко тонические проявления в виде напряжения рук. Иногда имела место трансформация в билатеральный тонико-клонический приступ. После приступа отмечалась постиктальная спутанность, которая могла длиться вплоть до окончания текущего дня.

У 5 (25 %) пациентов диагностирована лобная эпилепсия (у 2 пациентов локализация очага была подтверждена с помощью ЭЭГ; при проведении МРТ у 3 пациентов были выявлены эпилептогенные изменения в лобных долях, у остальных не было найдено характерных нарушений). У пациентов отсутствовала аура, во время приступа могла отмечаться потеря речи, затем происходила потеря сознания, появлялись заторможенность поведенческих реакций, автоматизмы.

Данные о 20 пациентах с эпилептическим статусом фокальных приступов с нарушением осознания в анамнезе

Data of the 20 patients with status epilepticus of focal impaired-awareness seizures

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст на момент обследования Age at time of investigation	Форма эпилепсии Form of epilepsy	Локализация эпилептогенного очага Localization of epileptic focus	Частота приступов перед развитием эпилептического статуса Frequency of seizures before status epilepticus development	Адекватность терапии перед началом эпилептического статуса Adequacy of therapy before status epilepticus development	Возраст на момент первого (или единственного) эпилептического статуса Age at first (or single) status epilepticus	Причина развития первого (или единственного) эпилептического статуса The reason for the development of the first (or single) status epilepticus	Количество эпизодов эпилептического статуса Number of statuses epilepticus	Исход эпилептического статуса Outcome of status epilepticus	Исход у пациента на момент прекращения исследования Patient outcome at the end of study
1	Муж Male	29	Неизвестной этиологии Unknown	Латеральная височная Lateral temporal	Ежемесячно Monthly	Начало эпилепсии с ЭС Onset of epilepsy with SE	13	Дебют эпилепсии после черепно-мозговой травмы Epilepsy onset after traumatic brain injury	Несколько Several	Купирование Stopping	Эпизодов ЭС нет, приступы сохраняются There are no SE, seizures continued
2	Муж Male	33	Симптоматическая Symptomatic	Медиальная височная Mesial temporal	Ежедневно Daily	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	19	Фармакорезистентность Pharmacoresistance	Несколько в год Several per year	Купирование Stopping	Эпизоды ЭС продолжаются SE continued
3	Жен Female	33	Симптоматическая Symptomatic	Медиальная височная Mesial temporal	Ежедневно Daily	Немедикаментозная ремиссия Drug-free remission	17	Рецидив эпилепсии Relapse of epilepsy	1	Купирование Stopping	ЭС нет, приступы остались There are no SE, seizures remained
4	Жен Female	35	Неизвестной этиологии Unknown	Медиальная височная Mesial temporal	Ежедневно Daily	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	20	Некомплаентность Non-compliance	1	Купирование Stopping	Неизвестно Not known
5	Жен Female	35	Неизвестной этиологии Unknown	Лобная Frontal	Ежемесячно Monthly	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	20	Замена одного из АЭП с резкой отменой предыдущего Replacement 1 of AED with abrupt cancellation of the old AED	Несколько Several	Купирование Stopping	Эпизодов ЭС нет, приступы сохраняются There are no SE, seizures continued
6	Жен Female	38	Симптоматическая Symptomatic	Медиальная височная Mesial temporal	Ежемесячно Monthly	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	30	Некомплаентность Non-compliance	1	Купирование Stopping	Эпизоды ЭС продолжаются ввиду некомплаентности SE remained due to non-compliance

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 15 / VOL. 15 3–4 2020

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст на момент обследования Age at time of investigation	Форма эпилепсии Form of epilepsy	Локализация эпилептогенного очага Localization of epileptic focus	Частота приступов перед развитием эпилептического статуса Frequency of seizures before status epilepticus development	Адекватность терапии перед началом эпилептического статуса Adequacy of therapy before status epilepticus development	Возраст на момент первого (или единственного) эпилептического статуса Age at first (or single) status epilepticus	Причина развития первого (или единственного) эпилептического статуса The reason for the development of the first (or single) status epilepticus	Количество эпизодов эпилептического статуса Number of statuses epilepticus	Исход эпилептического статуса Outcome of status epilepticus	Исход у пациента на момент прекращения исследования Patient outcome at the end of study
7	Жен Female	39	Неизвестной этиологии Unknown	Медиальная височная Mesial temporal	Ежемесячно Monthly	Немедикаментозная ремиссия Drug-free remission	38	Рецидив эпилепсии Relapse of epilepsy	1	Купирование Stopping	Неизвестно Not known
8	Жен Female	42	Симптоматическая Symptomatic	Латеральная височная Lateral temporal	Ежемесячно Monthly	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	34	Преждевременное снижение дозы одного из АЭП Premature dose reduction 1 of AED	1	Купирование Stopping	Неизвестно Not known
9	Жен Female	44	Неизвестной этиологии Unknown	Медиальная височная Mesial temporal	Ежедневно Daily	Отсутствие лечения при эпилепсии No treatment for epilepsy	24	Отсутствие лечения при эпилепсии No treatment for epilepsy	Несколько Several	Купирование Stopping	Эпизодов ЭС нет, приступы сохраняются There are no SE, seizures continued
10	Жен Female	46	Неизвестной этиологии Unknown	Лобная Frontal	Ежедневно Daily	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	22	Некомплаентность Non-compliance	Несколько в год Several a year	Купирование Stopping	Эпизоды ЭС возникают реже SE are less common
11	Жен Female	46	Симптоматическая Symptomatic	Медиальная височная Mesial temporal	Ежемесячно Monthly	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	44	Некомплаентность Non-compliance	1	Купирование Stopping	Эпизодов ЭС нет, приступы сохраняются There are no SE, seizures continued
12	Муж Male	47	Симптоматическая Symptomatic	Медиальная височная Mesial temporal	Ежемесячно Monthly	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	43	Некомплаентность Non-compliance	1	Купирование Stopping	Эпизоды ЭС продолжаются ввиду некомплаентности SE remained due to non- compliance

Продолжение таблицы
Continuation of the table

Пациент Patient	Пол Gender	Возраст на момент обследования Age at time of investigation	Форма эпилепсии Form of epilepsy	Локализация эпилептогенного очага Localization of epileptic focus	Частота приступов перед развитием эпилептического статуса Frequency of seizures before status epilepticus development	Адекватность терапии перед началом эпилептического статуса Adequacy of therapy before status epilepticus development	Возраст на момент первого (или единственного) эпилептического статуса Age at first (or single) status epilepticus	Причина развития первого (или единственного) эпилептического статуса The reason for the development of the first (or single) status epilepticus	Количество эпизодов эпилептического статуса Number of statuses epilepticus	Исход эпилептического статуса Outcome of status epilepticus	Исход у пациента на момент прекращения исследования Patient outcome at the end of study
13	Жен Female	53	Неизвестной этиологии Unknown	Медиальная височная Mesial temporal	Ежемесячно Monthly	Адекватная монотерапия Adequate monotherapy	5	Некомплаентность Non-compliance	Несколько в год Several per year	Купирование Stopping	Эпизодов ЭС нет, приступы сохраняются There are no SE, seizures continued
14	Жен Female	56	Неизвестной этиологии Unknown	Лобная Frontal	Ежемесячно Monthly	Неадекватная стартовая терапия с барбитуратов (2 из 3 АЭП) Inadequate starting therapy with barbiturates (2 of 3 AED)	37	Неадекватная стартовая терапия с барбитуратов (2 из 3 АЭП) Inadequate starting therapy with barbiturates (2 of 3 AED)	Несколько Several	Купирование Stopping	Неизвестно Not known
15	Муж Male	56	Симптоматическая Symptomatic	Лобная Frontal	Раз в несколько лет Every few years	Низкая доза единственного АЭП Low dose of one AED	54	Низкая доза единственного АЭП Low dose of one AED	1	Купирование Stopping	Неизвестно Not known
16	Жен Female	61	Неизвестной этиологии Unknown	Медиальная височная Mesial temporal	Ежемесячно Monthly	Начало эпилепсии с ЭС Onset of epilepsy with SE	20	Дебют эпилепсии после родов Epilepsy onset after childbirth	Несколько Several	Купирование Stopping	Неизвестно Not known
17	Муж Male	67	Симптоматическая Symptomatic	Медиальная височная Mesial temporal	Ежедневно Daily	Начало эпилепсии с ЭС Onset of epilepsy with SE	30	Дебют эпилепсии после черепно-мозговой травмы Epilepsy onset after traumatic brain injury	Несколько Several	Купирование Stopping	Эпизодов ЭС нет, приступы сохраняются There are no SE, seizures continued

Окончание таблицы
End of the table

Пациент Patient	**Пол** Gender	**Возраст на момент обследования** Age at time of investigation	**Форма эпилепсии** Form of epilepsy	**Локализация эпилептогенного очага** Localization of epileptic focus	**Частота приступов перед развитием эпилептического статуса** Frequency of seizures before status epilepticus development	**Адекватность терапии перед началом эпилептического статуса** Adequacy of therapy before status epilepticus development	**Возраст на момент первого (или единственного) эпилептического статуса** Age at first (or single) status epilepticus	**Причина развития первого (или единственного) эпилептического статуса** The reason for the development of the first (or single) status epilepticus	**Количество эпизодов эпилептического статуса** Number of statuses epilepticus	**Исход эпилептического статуса** Outcome of status epilepticus	**Исход у пациента на момент прекращения исследования** Patient outcome at the end of study
18	Жен Female	68	Неизвестной этиологии Unknown	Медиальная височная Mesial temporal	Ежемесячно Monthly	Адекватная политерапия Adequate polytherapy	61	Некомплаентность Non-compliance	Несколько Several	Купирование Stopping	Эпизодов ЭС нет, приступы сохраняются There are no SE, seizures continued
19	Жен Female	72	Симптоматическая Symptomatic	Медиальная височная Mesial temporal	Раз в несколько лет Every few years	Адекватная монотерапия Adequate monotherapy	66	Некомплаентность Non-compliance	Несколько Several	Купирование Stopping	Эпизодов ЭС нет, приступы сохраняются There are no SE, seizures continued
20	Муж Male	78	Симптоматическая Symptomatic	Лобная Frontal	Ежемесячно Monthly	Низкая доза единственного АЭП Low dose of one AED	65	Низкая доза единственного АЭП Low dose of one AED	Несколько Several	Купирование Stopping	Неизвестно Not known

Примечание. *ЭС – эпилептический статус; АЭП – антиэпилептический препарат.*
Note. *SE – status epilepticus; AED – antiepileptic drug.*

У большинства из них мог осуществляться переход в билатеральный тонико-клонический приступ. После приступа отсутствовала постиктальная спутанность. Ни у одного из пациентов не было фокальных приступов с сохранным осознанием.

У 2 (10 %) пациентов была диагностирована латеральная височная эпилепсия (у 1 пациента локализация очага была подтверждена с помощью ЭЭГ; при проведении МРТ ни в одном из случаев не было выявлено характерных нарушений). У пациентов отмечались ауры в виде слуховых галлюцинаций, после которых мог развиться приступ с отключением сознания и автоматизмами, тонические проявления в виде приведения рук. У 1 пациента мог осуществляться переход в билатеральный тонико-клонический приступ. Для пациентов была характерна постиктальная спутанность. У 1 пациента имелись также фокальные приступы с сохранным осознанием в виде отдельных аур.

Таким образом, чаще всего у пациентов с ЭС ФПНО встречается медиальная височная эпилепсия.

До развития ЭС ФПНО в половине случаев эпилептические приступы были ежемесячными, в четверти случаев – ежедневными, что свидетельствует о тяжелом течении эпилепсии у данных пациентов.

Как видно из таблицы, только у 80 % пациентов лечение было адекватным до развития ЭС ФПНО, у 20 % пациентов оно было неадекватным и обусловило в дальнейшем развитие ЭС.

Эпилептический статус фокальных приступов с нарушением осознания проявился в дебюте эпилепсии после черепно-мозговой травмы или родов у 3 (15 %) пациентов, в рецидиве болезни после многолетней немедикаментозной ремиссии – у 2 (10 %), после трепанации черепа на фоне эпилепсии – у 1 (5 %). У 1 (5 %) пациента ЭС развился на фоне фармакорезистентной эпилепсии, несмотря на политерапию. Однако у остальных 13 (65 %) пациентов ЭС возникал после изменений в приеме антиэпилептических препаратов (АЭП) по рекомендации врача или в связи с некомплаентностью пациента, т. е. причины развития ЭС были следующими:

- отсутствие лечения при эпилепсии;
- слишком низкая доза принимаемого препарата;
- поспешное снижение дозы применяемых препаратов при медикаментозной ремиссии;
- слишком быстрая замена одного из применяемых препаратов;
- замена одного из применяемых препаратов на другой с резкой отменой предыдущего АЭП;
- некомплаентность пациентов.

Таким образом, у 40 % пациентов возникновение ЭС ФПНО связано с собственной некомплаентностью, поэтому необходимо просвещать пациентов о том, зачем необходимо соблюдать рекомендации врача и принимать АЭП при эпилепсии постоянно и регулярно. Однако у 30 % пациентов развитие ЭС ФПНО имело ятрогенные причины, что свидетельствует о необходимости просвещения врачей о рациональной терапии эпилепсии.

Факторы риска, связанные с приемом АЭП, у большей части пациентов можно предотвратить, если соблюдать следующие правила:

- доза подбираемых препаратов должна быть адекватной, соответствовать массе тела пациента и степени тяжести эпилепсии;
- барбитураты и бензодиазепины не должны применяться в стартовой терапии эпилепсии, тем более что их резкая или даже постепенная отмена может стать причиной развития ЭС, в том числе ЭС ФПНО;
- при установлении медикаментозной ремиссии не следует торопиться с отменой препаратов;
- при замене препарата на другой необходимо сначала постепенно наращивать дозу нового препарата, затем, по прошествии времени, постепенно снижать дозу предыдущего препарата;
- применять меры для предотвращения некомплаентности пациента: необходимо объяснять пациенту, для чего ему назначаются препараты и почему их необходимо принимать регулярно и постоянно.

При развитии ЭС ФПНО в дебюте эпилепсии или при рецидиве эпилепсии после многолетней немедикаментозной ремиссии адекватное лечение полностью предотвращало повторное развитие ЭС.

Неэффективность мер по предотвращению ЭС была отмечена только у пациента с фармакорезистентной симптоматической эпилепсией (несмотря на политерапию). Необходимо отметить, что данный пациент был инвалидом с детства, и эпилепсия сочеталась у него с умственной отсталостью. У пациента с развитием ЭС после трепанации черепа на фоне эпилепсии коррекция лечения привела к значительному урежению эпизодов ЭС, хотя полной ремиссии добиться не удалось.

У 1 пациента развитие ЭС провоцировалось лихорадочным состоянием, что свидетельствует о целесообразности соответствующих профилактических мероприятий в данном случае.

Госпитализация пациентов в реанимационное отделение в связи с ЭС требовалась редко.

Однократный эпизод ЭС ФПНО за весь период заболевания зарегистрирован у 8 (40 %) пациентов, несколько эпизодов – у 9 (45 %); у 3 (15 %) пациентов ЭС возникали несколько раз в год в течение многих лет. Число эпизодов ЭС зависело от степени фармакорезистентности эпилепсии и от комплаентности пациента.

В целом, мы можем сделать вывод о благоприятном исходе лечения пациентов с ЭС ФПНО, поскольку эпизоды ЭС купировались самостоятельно, а коррекция лечения способна предотвратить их дальнейший рецидив. Однако не стоит недооценивать тяжесть состояния таких пациентов, поскольку большинство из них страдали резистентной к лечению фокальной эпилепсией с высокой частотой приступов.

Выводы

Эпилептический статус фокальных приступов с нарушением осознания встречается у 1 % больных эпилепсией. В данной когорте пациентов преобладают женщины с височной или лобной эпилепсией; ЭС возникает в любом возрасте и часто провоцируется изменениями терапии по рекомендации врачей или в связи с некомплаентностью пациента. Обычно ЭС купируется самостоятельно, для предотвращения его рецидивов необходима адекватная антиэпилептическая терапия. Прогноз у пациентов с ЭС ФПНО является благоприятным, однако общий прогноз остается серьезным в связи с тяжестью течения собственно эпилепсии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Котов А.С. Генерализованный судорожный эпилептический статус. Русский медицинский журнал 2015;(12):651. [Kotov A.S. Generalized convulsive epileptic status. Russkij medicinskij zhurnal = Russian medical journal 2015;(12):651. (In Russ.)].
2. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И. Эпилептический статус. Современный взгляд на проблему. Поликлиника 2016;(3):16–8. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Semenova E.I. Status epilepticus. Modern view on the problem. Poliklinika = Policlinic, 2016;(3):16–8. (In Russ.)].
3. Котов А.С., Литвиненко М.А., Санду Е.А. и др. Суперрефрактерный эпилептический статус и ишемический инсульт: описание клинического случая. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2017;(спецвыпуск 1):69–73. [Kotov A.S., Litvinenko M.A., Sandu E.A. et al. Super-refractory status epilepticus and ischemic stroke: A clinical case report. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2017;(Special Issue 1):69–73. (In Russ.)].
4. Baykan B. Nonconvulsive status epilepticus: an intriguing, highly heterogeneous neuropsychiatric condition with blurring clinical margins, sharpening EEG criteria and still unsolved background. Noro Psikiyatr Ars 2016;53(3):192–3. DOI: 10.5152/npa.2016.01082016.
5. Bjellvi J., Timby N., Flink R. Status epilepticus in children and adults. Lakartidningen 2018;115. PII: E4XY.
6. Luders H., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. Philadelphia: WB Saunders, 2000. 208 p.
7. Mysore C.S., Murr N., Zabad R., Bertoni J. Nonconvulsive status epilepticus resembling clinical absence with atypical EEG pattern. Case Rep Neurol Med 2017;2017:6987821. DOI: 10.1155/2017/6987821.
8. Riggio S. Nonconvulsive status epilepticus: clinical features and diagnostic challenges. Psychiatr Clin North Am 2005;28(3):653–64.
9. Trinka E., Cock H., Hesdorffer D. et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 2015;56(10):1515–23. DOI: 10.1111/epi.13121.

ORCID авторов / ORCID of authors
В.Е. Китаева / V.E. Kitaeva: https://orcid.org/0000-0002-9334-8246
А.С. Котов / A.S. Kotov: https://orcid.org/0000-0003-2988-5706

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.04.2020. **Принята к публикации:** 12.10.2020.
Article received: 12.04.2020. **Accepted for publication:** 12.10.2020.

Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных

Т.И. Якушина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 10

***Контакты:** Татьяна Игоревна Якушина yakutanya@mail.ru*

***Введение.** В связи с высокой распространенностью рассеянного склероза (РС) среди женщин репродуктивного возраста вопросам ведения беременности у этих пациенток уделяется особое внимание. Проблема, касающаяся здоровья новорожденных, матери которых страдают РС и получают патогенетическую терапию, остается до конца не решенной. Требуют уточнения сроки отмены препаратов, изменяющих течение РС, возможность купирования обострений во время беременности с применением глюкокортикоидной терапии.*

***Цель исследования** – анализ влияния патогенетической терапии, проводимой у женщин с РС, на состояние новорожденных.*

***Материалы и методы.** Под наблюдением находились 154 беременные женщины с РС, проживающие в Московской области и получающие патогенетическую терапию. Оценивались особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у данной когорты пациенток.*

***Результаты и выводы.** Результаты, полученные в ходе наблюдения, соответствовали среднестатистическим данным в общей когорте беременных женщин и позволили сделать вывод о том, что наличие заболевания и предшествующая иммуномодулирующая терапия существенно не влияют на исход беременности. Частота и выраженность нарушений у детей, рожденных пациентками с РС, достоверно не отличались от таковых в общей популяции. Пролонгирование терапии препаратами, изменяющими течение РС, до наступления беременности наиболее целесообразно, поскольку способствует стабилизации состояния женщин в перинатальном периоде, не нанося при этом существенного вреда здоровью новорожденных. На фоне терапии иммуносупрессорами повышается риск рождения детей с различными нарушениями (множественные пороки развития, малая масса тела при рождении, недоношенность). При возникновении обострения РС во время беременности возможно проведение короткого курса пульс-терапии метилпреднизолоном.*

***Ключевые слова:** рассеянный склероз, беременность при рассеянном склерозе, иммуномодулирующая терапия и беременность, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, и беременность, обострение рассеянного склероза при беременности, влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние новорожденных*

***Для цитирования:** Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Влияние патогенетической терапии рассеянного склероза на состояние здоровья новорожденных. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):19–25.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-19-25

MULTIPLE SCLEROSIS AND PREGNANCY. IMPACT OF MULTIPLE SCLEROSIS DISEASE-MODIFYING THERAPY ON THE HEALTH OF NEWBORNS

T.I. Yakushina

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; Build. 10, 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia

***Background.** Due to the high prevalence of multiple sclerosis (MS) among women of reproductive age, special attention is paid to the management of pregnancy in them. The problem concerning the health of infants born to mothers with MS receiving disease-modifying therapy has not yet been addressed. It is necessary to identify the timing of cessation of drugs changing the course of MS, as well as to find the possibility of mitigating exacerbations during pregnancy using corticosteroid therapy.*

***Objective:** to analyze the effects of causal therapy for MS on the health of newborns.*

***Materials and methods.** This study included 154 women with MS residing in Moscow region and receiving disease-modifying therapy. We evaluated the course of pregnancy, delivery, and the condition of infants born to these mothers.*

***Results and conclusions.** Our findings are consistent with the earlier published data in the general cohort of pregnant women and allowed us to conclude that the presence of MS and history of immunomodulatory therapy do not significantly affect the outcome of pregnancy. The incidence and severity of disorders in infants born to MS mothers did not significantly differ from those in the general population. Prolongation of therapy with drugs that change the course of MS up to pregnancy is most appropriate, since it stabilizes the condition of women in the perinatal period, without causing significant harm to the health of newborns. Immunosuppressive therapy increases the risk of various disorders in infants* *(such as multiple malformations, low birth weight, prematurity). If a woman develops an exacerbation of MS during pregnancy, it is possible to prescribe a short course of pulse therapy with methylprednisolone.*

Key words: *multiple sclerosis, pregnancy in multiple sclerosis, immune-modulating therapy and pregnancy, multiple sclerosis disease-modifying drugs and pregnancy, exacerbation multiple sclerosis in pregnancy, impact of multiple sclerosis pathogenetic therapy on newborns condition*

For citation: *Yakushina T.I. Multiple sclerosis and pregnancy. Impact of multiple sclerosis disease-modifying therapy on the health of newborns. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):19–25. (In Russ.).*

Введение

В связи с высокой распространенностью рассеянного склероза (РС) среди женщин репродуктивного возраста неврологу часто приходится выступать в качестве эксперта по вопросам планирования, ведения беременности и родов у данной когорты пациенток. Еще несколько лет назад вопрос о вынашивании беременности при РС решался категорично: беременность при РС не разрешена, а в случае ее наступления ее необходимо прерывать. Подобная позиция основывалась на доводах, что риск возникновения обострений и прогрессирования заболевания значительно увеличивается в послеродовом периоде. За последние 20 лет произошло глобальное изменение взглядов на эту проблему, что обусловлено рядом причин: определенными успехами в изучении патогенеза заболевания; публикацией результатов международных наблюдений за течением беременности у больных РС; появлением препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), значительно улучшивших качество жизни пациентов и замедляющих прогрессирование заболевания. Однако применение женщинами ПИТРС до беременности оставляет открытыми вопросы о влиянии патогенетической терапии на состояние новорожденных, об оптимальных сроках ее прекращения при наступлении беременности. Кроме того, пациенток и их родственников интересуют вопросы о вероятности наследования РС, о безопасности применения гормональной терапии при обострениях, возникающих во время беременности, и влиянии гормональной терапии на развитие плода [7].

Рассеянный склероз не является генетическим заболеванием, передающимся по наследству, однако существует генетическая предрасположенность к его развитию. Болезнь возникает вследствие независимого действия либо взаимодействия примерно 200 генов, каждый из которых вносит свой вклад в формирование риска развития РС. Близнецовые исследования показали, что вероятность возникновения РС у 2-го монозиготного близнеца составляет 30,8 %, тогда как у гетерозиготного – на порядок меньше (4,7 %), причем у монозиготных близнецов мужского пола риск развития РС ниже (5–10 %), чем у близнецов женского пола (до 40 %). У родных братьев и сестер вероятность возникновения заболевания составляет 3,5 %. Таким образом, генетический риск составляет примерно 30 % [2, 3, 13].

Для профилактики обострений РС и замедления прогрессирования заболевания в настоящее время применяются ПИТРС. Зарегистрированные в настоящее время в России иммуномодуляторы делятся на препараты 1-й линии, к которым относятся интерфероны (ИНФ), глатирамера ацетат (ГА), диметилфумарат, терифлуномид; препараты 2-й линии: финголимод (ФГ), натализумаб (НЗ), алемтузумаб; и препараты 3-й линии – цитостатики (митоксантрон). Все женщины детородного возраста, страдающие РС и принимающие ПИТРС, должны быть предупреждены о необходимости контрацепции в период лечения и прекращении иммуномодулирующей и иммуносупрессорной терапии на этапе планирования беременности. Если беременность все же наступает, лечение должно быть прекращено до рождения ребенка и возобновлено сразу после родов или после завершения грудного вскармливания [12, 17]. В литературе имеются отдельные описания случаев продолжения лечения ИНФ бета и ГА во время беременности с последующим рождением здоровых детей.

В Европе наблюдались 37 женщин, продолжавших терапию ГА на протяжении всей беременности; 35 из них родили в срок здоровых детей, 2 беременности были прерваны при обнаружении у плода трисомии 21-й пары хромосом (не связано с применением препарата). Пострегистрационное исследование ГА выявило увеличение частоты самопроизвольных абортов на фоне приема препарата (21 % случаев) [10].

Ретроспективное исследование 44 случаев беременности на фоне терапии ИНФ бета-1а для подкожного введения (средняя продолжительность воздействия на плод составляла 28 дней) показало, что исходом большинства беременностей (76,2 %) явилось рождение здоровых детей. Самопроизвольные аборты наблюдались в 11,5 % случаев, внематочная беременность – в 1,2 %, что соответствовало аналогичному показателю для населения в целом. У 0,9 % новорожденных выявлены пороки развития, 0,9 % беременностей закончились мертворождением, что не превышало доли аналогичных показателей в общей популяции. При этом не было выявлено преимущественного поражения определенного органа или системы, что позволило сделать выводы о случайном появлении дефектов, не связанном с действием ИНФ. Отсутствие заметного отрицательного влияния ИНФ бета-1а на исходы беременности, по-видимому, обусловлено большим размером молекулы ИНФ, препятствующим ее проникновению через плацентарный барьер [15].

По данным B.A. Singer (2013), в США из 219 случаев беременности на фоне терапии ФГ 59 завершились рождением здоровых детей, в 8 случаях отмечались врожденные аномалии, 21 беременность завершилась самопроизвольным абортом, и 39 – индуцированным [16]. В Дании (A. Voldsgaard, S. Sorensen, 2014) зарегистрировано 280 случаев беременности на фоне терапии ФГ. У 65 женщин родились здоровые дети, у 6 новорожденных наблюдались пороки развития. В 27 случаях отмечались спонтанные аборты, в 49 – инициированные аборты. Исходы остальных беременностей к моменту получения информации неизвестны [18].

На фоне терапии НЗ в мире зарегистрировано 974 беременности. Из них 683 закончились рождением здоровых детей (595 срочных родов и 88 преждевременных родов), 201 – спонтанным прерыванием беременности, отмечены 2 внематочные беременности, 88 женщин сделали медицинский аборт. У 5 младенцев наблюдались гематологические нарушения (тромбоцитопения, анемия), которые разрешились в течение 3 мес. По данным проспективного исследования, из 36 случаев беременности, возникшей на фоне терапии НЗ, 29 женщин родили здоровых детей. У 1 ребенка зарегистрирована гексадактилия, 5 случаев завершились невынашиванием беременности на ранних стадиях, и 1 случай – плановым абортом [14].

До настоящего времени нет четкого ответа на вопрос, когда следует прекратить терапию ПИТРС в случае планирования беременности. В Новосибирске проведено наблюдательное исследование с участием 40 женщин, забеременевших на фоне терапии ПИТРС. Согласно полученным данным, длительная предшествующая терапия иммуномодулирующими препаратами и продолжение ее в I триместре беременности позволили уменьшить риск развития обострений РС в послеродовом периоде, не влияя при этом на частоту преждевременных родов, на увеличение смертности или патологии новорожденных [1]. В целом убедительных данных о возможности использования ПИТРС во время беременности до сих пор не получено. Ни один из лекарственных препаратов, относящихся к этой группе, не рекомендован для терапии во время беременности, поэтому вопрос об отмене этих препаратов в настоящее время решается однозначно: при подтверждении беременности прием ПИТРС должен быть прекращен. Лечение может быть возобновлено лишь по окончании беременности и/или периода грудного вскармливания [5, 7, 9, 12, 17].

Согласно рекомендациям National Multiple Sclerosis Society в США женщина должна прекратить лечение ИНФ и ГА за 1 полный менструальный цикл до попытки зачатия ребенка. Терапию ФГ и НЗ следует прекратить за 2 мес до предполагаемой беременности. Необходимо учитывать эффект последействия цитостатиков: если пациентка получала митоксантрон, циклофосфамид или метотрексат, беременность нежелательна на протяжении полугода после их отмены.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) и Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) подразделяют все лекарственные препараты на различные категории в зависимости от их воздействия на плод [11] (табл. 1).

В настоящее время в литературе появляется все больше сообщений о нецелесообразности ранней отмены терапии ПИТРС. По данным P.K. Coyle, период «вымывания» препарата должен быть сокращен до минимума [8]. При терапии ГА и ИНФ бета он вообще не требуется, и препарат должен быть отменен по факту наступления беременности или, при необходимости, применяться на протяжении всей беременности. Период «вымывания» терифлуномида составляет несколько дней, при этом концентрация препарата в крови должна снизиться до ≤0,02 мкг/мл. Сроки отмены других препаратов не должны превышать 1–2 мес до наступления беременности, так как более ранняя отмена повышает риск возникновения обострений [4, 6, 8, 9].

Длительная, предшествующая беременности терапия иммуномодулирующими препаратами способствует стабилизации состояния пациенток с РС в течение всего перинатального периода и существенно снижает риск развития обострений заболевания как во время беременности, так и в послеродовом периоде. После прекращения терапии ПИТРС во время беременности увеличивается риск возникновения экзацербаций РС. Купирование обострений осуществляется с помощью пульс-терапии кортикостероидами. Какие препараты предпочтительнее назначать во время беременности, на каких сроках их назначение безопасно и какое влияние они окажут на плод – все эти вопросы также являются дискутабельными.

Таким образом, накоплен богатый опыт изучения влияния лекарственных препаратов на течение, исход беременности и состояние новорожденных. Однако некоторые аспекты требуют дальнейшей проработки.

Цель исследования – анализ влияния патогенетической терапии, проводимой у женщин с РС, на состояние новорожденных.

Материалы и методы

В 2013–2017 гг. в центре РС Московской области наблюдались 154 беременные женщины, страдающие

Таблица 1. *Влияние препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на плод*
Table 1. *Effects of drugs that change the course of multiple sclerosis on the fetus*

Препарат, изменяющий течение рассеянного склероза Drug that changes the course of multiple sclerosis	Категория риска Risk category	Результаты исследований на животных Results of animal studies	Период, необходимый для «вымывания» препарата до наступления беременности Period needed for drug elimination before pregnancy
Глатирамера ацетат Glatiramer acetate	B	Минимальный риск или отсутствие влияния на плод Minimal risk or no effect on the fetus	Не нужен Not needed
Интерферон бета Interferon beta	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	Вероятно, не нужен, 0–1 мес Probably not needed, 0–1 months
Терифлуномид Teriflunomide	X	Данных нет No data	Процедура элиминации (до уровня ≤0,02 мг/мл в крови) Elimination procedure (to reach the level of ≤0.02 mg/ml in blood)
Диметилфумарат Dimethyl fumarate	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	Вероятно, не нужен, 0–1 мес Probably not needed, 0–1 months
Финголимод Fingolimod	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	2 мес 2 months
Натализумаб Natalizumab	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	2 мес 2 months
Алемтузумаб Alemtuzumab	C	Отрицательное влияние на плод Negative effect on the fetus	4 мес 4 months
Митоксантрон Mitoxantrone	D	Явный риск для плода. Применение во время беременности запрещено High risk to the fetus. Use during pregnancy is prohibited	6 мес 6 months

РС. Возраст пациенток варьировал от 20 до 43 лет (в среднем 29,2 года). Длительность заболевания к моменту наступления беременности составляла от 2 мес до 15 лет. За пациентками осуществлялся динамический неврологический контроль с оценкой по шкалам Куртцке в течение всей беременности и в послеродовом периоде. Учитывалось количество и время возникновения обострений, изучались особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных в зависимости от предшествующей иммуномодулирующей терапии.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических методов.

Результаты

За время наблюдения родилось 124 ребенка, из них 69 девочек и 55 мальчиков. У 3 женщин родились двойни. У 23 пациенток на момент написания статьи беременность продолжается, у 10 – закончилась искусственным прерыванием.

С помощью экстракорпорального оплодотворения беременность наступила в 5 случаях и протекала без особенностей. В 3 из этих случаев в результате срочных родов родилось по 1 здоровому ребенку. У 1 пациентки родились 2 здоровых разнополых ребенка с массой тела 2770 и 2550 г. У 1 женщины отмечалось досрочное отхождение вод на сроке 25 нед: родились 2 незрелых разнополых ребенка с массой тела 760 и 670 г. В настоящее время все дети живы.

Терапию ПИТРС 1-й линии (ГА и ИНФ) до беременности получали 104 женщины, из них ГА – 60 пациенток, ИНФ – 37 пациенток. Цитостатики до наступления беременности принимали 4 пациентки: 2 – кладрибин (ранее эти пациентки участвовали в клиническом исследовании препарата) и 2 – митоксантрон. Беременность на фоне терапии ПИТРС 2-й линии наступила у 3 женщин: ФГ получала 1 пациентка, НЗ – 2. Пятьдесят женщин не получали иммуномодулирующую терапию до беременности.

Сравнительное влияние ПИТРС 1-й линии на течение родов отражено в табл. 2.

У женщин, не получавших терапию ПИТРС, а также у женщин на фоне приема ГА и ИНФ каких-либо отклонений от нормального течения беременности и родов не отмечалось. Масса тела детей варьировала от 2900 до 4000 г. В 3 случаях дети родились крупными – с массой тела от 4150 до 4800 г. Все дети родились живыми. У 4 новорожденных отмечалась асфиксия

Таблица 2. *Влияние изменяющих течение рассеянного склероза препаратов 1-й линии на течение родов, %*

Table 2. *Effect of first-line drugs that change the course of multiple sclerosis on the course of delivery, %*

Показатель Parameter	Без терапии (n = 50) No therapy (n = 50)	Глатирамера ацетат (n = 88) Glatiramer acetate (n = 88)	Интерферон бета (n = 46) Interferon beta (n = 46)
Искусственное прерывание беременности по медицинским показаниям Abortion for medical reasons	7,7 ± 4,1	7,4 ± 3,7	8,3 ± 4,3
Роды в срок Delivery in time	77,7 ± 6,6	62,5 ± 8,3	64,7 ± 12,4
Роды до 38 нед Delivery before 38 weeks of gestation	16,6 ± 6,6	18,7 ± 5,9	35,3 ± 12,4*
Роды после 40 нед Delivery after 40 weeks of gestation	5,7 ± 3,7	18,8 ± 6,7**	0
Самостоятельные роды Vaginal delivery	75,8 ± 8,3	56,3 ± 6,8	64,7 ± 12,4
Кесарево сечение по акушерским показаниям Caesarean section due to obstetric reasons	21,2 ± 6,5	37,5 ± 6,8	23,5 ± 10,3
Другие методы родовспоможения Other methods used during delivery	3,0 ± 2,7	6,2 ± 4,1	11,8 ± 7,8

**Статистически значимое различие (p <0,05) между группой приема интерферона бета и группой без терапии, группой приема глатирамера ацетата. **Статистически значимое различие (p <0,01) между группой приема глатирамера ацетата и группой без терапии, группой приема интерферона бета.*

**Significant difference (p <0.05) between the group of interferon beta and the group without therapy, the group of glatiramer acetate. **Significant difference (p <0.01) between the group of glatiramer acetate and the group without therapy, the group of interferon beta.*

во время родов, у 1 – врожденная кривошея, 6 детей родились с признаками незрелости, у 2 детей наблюдалась кишечная непроходимость. У 3 пациенток родились дети с пороками развития, 2 из них получали до беременности терапию ГА (у одного ребенка – порок сердца, у другого – микроцефалия), 1 – терапию ИНФ (у ребенка отмечен краниостеноз). У пациентки Б. ребенок на 3-й день умер от полученной родовой травмы (тяжелая асфиксия во время родов вследствие тазового предлежания и обвития пуповиной). У пациентки Ю. смерть ребенка в возрасте 6 мес наступила вследствие тяжелой наследственной патологии (болезнь Верднига–Гоффмана). При терапии ИНФ у 35,3 % рожениц (p <0,05) наблюдались преждевременные роды, а при терапии ГА несколько чаще (18,8 %, p <0,01) роды происходили на 41–42-й неделе.

У пациентки М., получавшей терапию кладрибином за 5 лет до настоящей беременности, по данным ультразвукового исследования было выявлено отставание развития плода на 6 нед, а также множественные пороки его развития. В связи с выявленными нарушениями, высоким риском внутриутробной смерти плода женщине на сроке 37 нед проведена стимуляция родовой деятельности. Родился мальчик с массой тела 1460 г с диагнозом: задержка внутриутробного развития, детский церебральный паралич (парез левой руки), множественные пороки сердца. Ребенок умер в перинатальном периоде. У 2-й пациентки, Т., также принимавшей участие в исследовании кладрибина, роды произошли в срок, без осложнений. Родился здоровый мальчик с массой тела 3400 г.

Две женщины в анамнезе получали терапию митоксантроном; в обоих случаях препарат был отменен более чем за 2 года до беременности. У пациентки Е. беременность протекала без особенностей, роды на 38-й неделе. Родилась девочка с массой тела 2920 г. У пациентки Л. беременность протекала с угрозой преждевременных родов на сроке 28 нед, роды произошли на сроке 34 нед. Родился мальчик с массой тела 2140 г. Патологии новорожденных не выявлено.

У 3 пациенток беременность наступила на фоне терапии ПИТРС 2-й линии, во всех случаях наблюдались обострения РС во время беременности на фоне отмены патогенетической терапии. Обострения заболевания купировались кортикостероидами. У пациентки Н., получавшей терапию НЗ, в срок родилась здоровая девочка с массой тела 3560 г, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. У 2-й пациентки, также получавшей терапию НЗ, на момент написания статьи срок беременности составлял 37 нед, по данным ультразвукового исследования 1 плод мужского пола, пороков развития не выявлено. Пациентка Е., получавшая лечение ФГ, родила на 39-й неделе с помощью кесарева сечения (отхождение вод, слабость родовой деятельности) здоровую девочку с массой тела 3430 г, оценка состояния новорожденной по шкале Апгар – 8/9 баллов.

Планируемая беременность с ранней отменой препарата (в сроки от 3 мес до 2 лет до наступления беременности) зарегистрирована у 30 женщин, отмена препарата в I триместре (по факту беременности) – у 124. У 6 пациенток наблюдалась поздняя отмена препарата по субъективным причинам при сроке беременности 2–5 мес, при этом 2 женщины получали ИНФ, 4 – ГА. Таким образом, большинство пациенток (82,7 %), получавших терапию ПИТРС I поколения (ГА и ИНФ), прекратили лечение во время беременности, и только у 17,3 % наблюдалась ранняя отмена препарата. Все женщины, получавшие цитостатики, прекратили лечение за 6–24 мес до наступления беременности. Выявить взаимосвязь между количеством осложнений во время беременности и родов, состоянием новорожденных и сроками прекращения терапии не удалось.

У 10 женщин беременность закончилась искусственным прерыванием по медицинским показаниям. Из них 5 пациенток ПИТРС до беременности не получали (в 4 случаях зарегистрирована замершая беременность, в 1 случае по результатам ультразвукового исследования выявлены множественные пороки развития плода). Три пациентки получали ГА (в 2 случаях имела место замершая беременность, в 1 случае выявлена трисомия 21-й хромосомы). Две пациентки получали ИНФ (отмечена замершая беременность). Отмена препарата у всех 5 женщин происходила по факту наступления беременности. Таким образом, установить четкую взаимосвязь между предшествующей терапией ПИТРС, вариантами терапии и сроками отмены не удалось. Число и причины самопроизвольных абортов у пациенток с РС не зависели от предшествующей терапии и соответствовали таковым показателям в общей популяции.

За время наблюдения у 25 женщин наблюдались обострения заболевания во время беременности, 23 из них получали пульс-терапию кортикостероидами: 7 пациенток – в I триместре беременности, 11 – во II триместре, 5 – в III триместре. Врожденных пороков развития у новорожденных не наблюдалось. У 4 женщин после окончания лечения возникли преждевременные роды. В 2 случаях дети родились с низкой массой тела, в 1 – с признаками незрелости, у 1 младенца отмечалось раннее закрытие родничка.

Обсуждение

Исходя из вышеизложенного, РС и лечение препаратами ПИТРС не являются противопоказаниями к беременности и родам. Длительная, предшествующая беременности терапия иммуномодулирующими препаратами, способствующая стабилизации состояния пациенток с РС, не оказывает существенного влияния ни на сроки вынашивания беременности, ни на развитие плода. Ведение беременности и родов у больных РС не отличается от таковых подходов в общей популяции. Риск развития осложнений и патологии новорожденных при предшествующей патогенетической терапии ПИТРС 1-й и 2-й линии не превышает данные показатели в общей популяции и не зависит от сроков отмены препаратов.

На фоне терапии иммуносупрессорами повышается риск преждевременных родов и рождения детей с патологией (множественные пороки развития, малая масса тела при рождении, недоношенность).

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что при обострениях РС во время беременности возможно назначение коротких внутривенных курсов кортикостероидов. Предпочтение отдается препарату метилпреднизолон, так как он, в отличие от дексаметазона, метаболизируется в организме до прохождения плацентарного барьера [5]. Применение метилпреднизолона безопасно, начиная со II триместра беременности, но в исключительных случаях (по жизненным показаниям) препарат может быть назначен и в I триместре беременности. В литературе имеются описания отдельных случаев применения гормональной терапии и плазмафереза для купирования тяжелых обострений на ранних сроках беременности с последующим рождением здоровых детей. Полученные нами данные подтверждают данное положение. Однако в этих случаях после купирования обострения пациентку необходимо направлять на медико-генетическое и гинекологическое обследование для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности.

Выводы

Результаты, полученные в ходе наблюдения за течением беременности и состоянием новорожденных у женщин, страдающих РС, соответствуют среднестатистическим данным и позволяют сделать вывод о том, что наличие РС и предшествующая иммуномодулирующая терапия существенно не влияют на исход беременности. Частота и варианты нарушений у детей, рожденных от матерей с РС, достоверно не отличаются от таковых показателей в общей популяции. Пролонгирование терапии ПИТРС до наступления беременности наиболее целесообразно, поскольку способствует стабилизации состояния женщин в перинатальном периоде, не нанося при этом существенного вреда здоровью новорожденных. На фоне терапии иммуносупрессорами повышается риск рождения детей с патологией (множественные пороки развития, малая масса тела при рождении, недоношенность). В случае возникновения обострения РС во время беременности возможно проведение короткого курса пульс-терапии метилпреднизолоном.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабенко Л.А., Малкова Н.А. Рассеянный склероз: беременность и терапия препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород, 2012. С. 200–201. [Babenko L.A., Malkova N.A. Multiple sclerosis: pregnancy and drugs that change the course of multiple sclerosis. Proceedings of 10th Russian Congress of Neurologists with international participation. Nizhny Novgorod, 2012. Pp. 200–201. (In Russ.)].
2. Бойко А.Н., Быкова О.В., Сиверцева С.А. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение. М.: ООО «Издательство «Медицинское информированное агентство», 2016. 408 с. [Boyko A.N., Bykova O.V., Sivertseva S.A. Multiple sclerosis in children and adolescents: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Moscow: Medical Information Agency LLC, 2016. 408 p. (In Russ.)].
3. Коробко Д.С., Малкова Н.А., Кудрявцева Е.А., Филиппенко М.Л. Генетический анализ семейных случаев рассеянного склероза. Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород, 2012. С. 223. [Korobko D.S., Malkova N.A., Kudryavtseva E.A., Filippenko M.L. Genetic analysis of family cases of multiple sclerosis. Proceedings of 10th Russian Congress of Neurologists with international participation. Nizhny Novgorod, 2012. P. 223. (In Russ.)].
4. Котов С.В., Якушина Т.И. Рассеянный склероз и беременность. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин, страдающих рассеянным склерозом. Результаты наблюдений за пациентами данной группы в Московской области. Русский медицинский журнал 2015;12(23):720–4. [Kotov S.V., Yakushina T.I. Multiple sclerosis and pregnancy. Characteristics of pregnancy, delivery, and postpartum period in women with multiple sclerosis. Results of patients' follow-up in Moscow region. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2015;12(23):720–4. (In Russ.)].
5. Попова Е.В., Коробко Д.С., Булатова Е.В. и др. Ретроспективный анализ влияния беременности на течение рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(8):18–22. [Popova E.V., Korobko D.S., Bulatova E.V. et al. Retrospective analysis evaluating the effect of pregnancy on the course of multiple sclerosis. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(8):18–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151158218-21.
6. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 22, 23, 233–237. [Shmidt T.E., Yakhno N.N. Multiple sclerosis. Guideline for doctors. 2nd edn. Moscow: MEDpress-inform, 2010. Pp. 22, 23, 233–237. (In Russ.)].
7. Якушина Т.И., Котов С.В., Якушин М.А. Анализ течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с рассеянным склерозом. Альманах клинической медицины 2015;(39):82–8. [Yakushina T.I., Kotov S.V., Yakushin M.A. Analysis of pregnancy course, delivery, and postpartum period in women with multiple sclerosis. Almanakh klinicheskoy meditsyny = Almanac of Clinical Medicine 2015;(39):82–8. (In Russ.)].
8. Coyle P.K. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. Expert Opinion Drug Saf 2014;13(12):1565–8.
9. Coyle P.K. Multiple sclerosis in pregnancy. Continuum(NY) 2014;20(1):42–59. DOI: 10.1212/01.CON.0000443836.18131.c9.
10. Coyle P.K., Johnson K.P., Pardo L., Stark Y. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (Copaxone). Neurology 2003;60(Suppl 1):60.
11. FDA Pregnancy Categories. Available at: http://www.drugs.com/pregnancy-categories.html.
12. Ghezzi A., Annovazzi P., Portaccio E. et al. Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. Expert Rev Clin Immunol 2013;9(7):891–5. DOI: 10.1586/1744666x.2013.811046.
13. Martinelli Boneschi F. Genetics of multiple sclerosis: current and emerging candidates. Annual conference "Multiple sclerosis: improving patient outcomes through scientific and clinical advances". Dubai, 2014.
14. Proschmann U., Thomas K., Thiel S. et al. Natalizumab during pregnancy and lactation. Mult Scler 2018;24(12):1627–34. DOI: 10.1177/1352458517728813.
15. Sandberg-Wollheim M., Alteri E., Moraga M.S., Kornmann G. Pregnancy outcomes in multiple sclerosis following subcutaneous interferon beta-1a therapy. Mult Scler 2011;17:423–30. DOI: 10.1177/1352458510394610.
16. Singer B.A. Initiating oral fingolimod treatment in patient with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2013;6(4). DOI: 10.1177/1756285613491520.
17. Van der Kor M.L., Pearce M.S., Dahlgren L. et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. Ann Neurol 2011;70:41–50. DOI: 10.1002/ana.22483.
18. Voldsgaard A., Sorensen S. Immunophatogenesis and therapy MS. MS Forum. Danish MS Center, 2014.

ORCID автора / ORCID of author
Т.И. Якушина / T.I. Yakushina: https://orcid.org/0000-0002-2245-039X

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Статья поступила: 09.04.2018. **Принята к публикации:** 09.09.2020.
Article received: 09.04.2018. **Accepted for publication:** 09.09.2020.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 15 / VOL. 15 3–4 2020

Эффективность коррекции терапии у детей с пароксизмальными расстройствами сознания на основании результатов видеоэлектроэнцефалографического мониторинга

В.И. Гузева, О.В. Гузева, В.В. Гузева, И.В. Охрим, Ю.А. Еремкина, В.В. Орел

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

***Контакты:** Оксана Валентиновна Гузева viktoryka@mail.ru*

***Введение.** Важным условием адекватной медикаментозной терапии является ранняя дифференциальная диагностика пароксизмальных состояний у детей, установление или уточнение их эпилептического или неэпилептического характера.*
***Цель исследования** – показать необходимость, эффективность и безопасность коррекции терапии у детей с пароксизмальными расстройствами сознания в зависимости от этиологии данного расстройства, установленной при проведении дифференциального диагноза.*
***Материалы и методы.** Комплексное обследование с включением видеоэлектроэнцефалографического мониторинга проведено у 527 пациентов, направленных неврологами для уточнения характера пароксизмального расстройства сознания, уточнения формы эпилепсии, подбора адекватного лечения.*
***Результаты.** На основе результатов, полученных при проведении комплексного обследования с включением видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, у всех обследованных детей уточнены диагнозы. Установлено, что у 210 пациентов приступы имели неэпилептический характер. В подавляющем большинстве случаев лечение было изменено.*
***Выводы.** Представленные результаты лечения детей с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами после коррекции терапии свидетельствуют о необходимости тщательного анализа всех данных (клинико-анамнестических, электроэнцефалографических, лабораторных) для правильной постановки диагноза, выявления причин резистентности и обоснованного подбора терапии у каждого пациента.*

***Ключевые слова:** эпилептические и неэпилептические пароксизмы, дети, резистентность, терапия*

***Для цитирования:** Гузева В.И., Гузева О.В., Гузева В.В. и др. Эффективность коррекции терапии у детей с пароксизмальными расстройствами сознания на основании результатов видеоэлектроэнцефалографического мониторинга. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):26–34.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-26-34

THE EFFECTIVENESS OF THERAPY CORRECTION IN CHILDREN WITH PAROXYSMAL DISORDERS OF CONSCIOUSNESS BASED ON THE RESULTS OF VIDEO ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MONITORING

V.I. Guzeva, O.V. Guzeva, V.V. Guzeva, I.V. Okhrim, Yu.A. Eremkina, V.V. Orel

Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

***Background.** An important condition for adequate drug therapy is the early differential diagnosis of paroxysmal conditions in children, the establishment or clarification of their epileptic or non-epileptic nature.*
***Objective:** to demonstrate the necessity, effectiveness and safety of the correction therapy in children with paroxysmal disorders of consciousness according to results of complex investigation, including video-electroencephalographic monitoring.*
***Materials and methods.** A comprehensive examination with the inclusion of video-electroencephalographic monitoring was carried out in 527 patients referred by neurologists to clarify the nature of paroxysmal consciousness disorder, clarify the form of epilepsy, and select an adequate treatment.*
***Results.** Based on the results obtained during the comprehensive examination of children with video-electroencephalographic monitoring, in all the examined children the diagnosed was corrected. According to the results of the survey, it was found that 210 children had non-epileptic paroxysms. In the overwhelming majority of cases, the treatment was changed.*
***Conclusions.** The presented results of treatment of children with epileptic and non-epileptic paroxysms after correction of treatment indicate the need for careful analysis of all data (clinical and anamnestic, electroencephalographic, laboratory) for correct diagnosis, identification of causes of resistance and reasonable selection of therapy in each patient.*

***Key words:** epileptic and non-epileptic paroxysms, children, resistance, therapy*

***For citation:** Guzeva V.I., Guzeva O.V., Guzeva V.V. et al. The effectiveness of therapy correction in children with paroxysmal disorders of consciousness based on the results of video electroencephalographic monitoring. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):26–34. (In Russ.).*

Введение

Резистентность к антиэпилептическим препаратам (АЭП) считается установленной, если приступы у пациента продолжаются на фоне применения даже максимально допустимой дозы препарата. Установление максимально допустимой дозы обусловлено появлением побочных эффектов АЭП и их устранением в результате снижения дозы ниже данного уровня [6, 10, 11, 13–15]. Альтернативным подходом может быть определение дозы, приводящей к появлению допускаемых (приемлемых) побочных эффектов [19]. В наиболее общем плане термин «резистентность» следует относить к конкретному АЭП или конкретной стратегии лечения. И в этом аспекте понятие «истинная (абсолютная) резистентность» нередко приравнивается к понятиям «неэффективность лечения», «относительная резистентность», «условная резистентность», обусловленным причинами субъективного характера [20].

Существуют формы эпилепсии, которые можно отнести к резистентным: при тяжелой органической энцефалопатии, аномалиях развития мозга, нарушениях метаболизма, синдромах Веста, Леннокса–Гасто, Ландау–Клеффнера, прогрессирующей миоклонус-эпилепсии, энцефалопатии Расмуссена и др. [12, 14, 17, 18]. Фармакорезистентность также может быть обусловлена генетическими факторами, влияющими на биотрансформацию АЭП [1, 13, 16].

Разнообразие клинико-электрофизиологических проявлений эпилепсии обусловливает необходимость персонификации терапии у каждого ребенка с учетом всех особенностей и назначения, при необходимости, комплексной терапии АЭП и препаратов, улучшающих метаболизм (аминокислот, карнитинов, микроэлементов и др.) [3, 19, 20].

Основной целью дифференциальной диагностики пароксизмальных расстройств сознания у детей является установление или уточнение этиопатогенеза и диагноза. Неполный сбор анамнеза, неправильная трактовка двигательных компонентов во время неэпилептического пароксизма, неадекватная трактовка данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) являются основными причинами ошибочного диагноза и, как следствие, неэффективности терапии [4, 5, 7, 16].

Все случаи неэффективного лечения эпилепсии необходимо тщательно анализировать, начиная с пересмотра диагноза, результатов обследования и предыдущей тактики ведения больного [7–9, 11].

Цель исследования – показать необходимость, эффективность и безопасность коррекции терапии у детей с пароксизмальными расстройствами сознания, дифференциальная диагностика которых проводилась на основе выявления и анализа комплекса наиболее информативных признаков эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний, а также отдельных эпилептических синдромов у детей.

Материалы и методы

Комплексное обследование с включением видео-электроэнцефалографического мониторинга (видео-ЭЭГ-мониторинга) проведено у 527 пациентов с пароксизмальными расстройствами сознания. Среди них преобладали пациенты детского возраста с изначально диагностированными структурными формами эпилепсии (n = 317). Из них у 166 (52,37 %) пациентов была изначально диагностирована фокальная форма, у 36 (11,36 %) – генерализованная эпилепсия. У значительного числа детей – 94 (29,65 %) – была первично диагностирована эпилепсия неустановленной этиологии, у 4 (1,26 %) пациентов – синдром Ландау–Клеффнера, и у относительно небольшой группы – 17 (5,36 %) детей – диагностирована генетическая эпилепсия.

После уточнения в клинике диагноза по результатам проведенного обследования у 210 больных диагноз был изменен и диагностированы неэпилептические пароксизмальные расстройства. Из них преобладали нарушения сна (парасомнии) – 79 (37,62 %) случаев и неврозоподобные состояния – 65 (30,95 %) случаев. Другие неэпилептические пароксизмы (бруксизм, мастурбация, качание головой, вращение туловищем и т. д.) установлены у 47 (22,38 %) детей, обмороки – у 16 (7,62 %) детей, синдром дефицита внимания и гиперактивности – у 3 (1,43 %) детей (табл. 1).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью точного метода Фишера [2].

Результаты и обсуждение

До выполнения комплексного обследования с включением видео-ЭЭГ-мониторинга в клинике нервных болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России терапия детей с эпилептическими пароксизмами проводилась в соответствии с данными, представленными в табл. 2.

Лечение значительной части (29,97 %) детей с эпилептическими пароксизмами до обследования в клинике нервных болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России проводилось при помощи монотерапии вальпроатом, реже – карбамазепином (9,15 %), топамаксом (3,78 %) и другими АЭП (4,42 %); политерапия применялась только у 10,41 % больных. Без лечения с неясным диагнозом поступили 134 (42,27 %) ребенка.

В 41 (19,52 %) случае детям с неэпилептическими пароксизмами (диагноз впервые уточнен в клинике нервных болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России) необоснованно проводилось лечение АЭП: монотерапия вальпроатом (8,09 %), карбамазепином (5,24 %), топамаксом (1,43 %), другими АЭП (2,86 %), в том числе

Таблица 1. *Распределение основных диагнозов у детей с эпилептическими и неэпилептическими приступами после их уточнения по результатам комплексного обследования*

Table 1. *Distribution of the main diagnoses in children with epileptic and non-epileptic seizures clarified after comprehensive examination*

Диагноз Diagnosis	Число пациентов, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Пациенты с эпилептическими приступами (*n* = 317) Patients with epileptic seizures (*n* = 317)	
Генетическая эпилепсия Genetic epilepsy	17 (5,36)
Структурная генерализованная эпилепсия Structural generalized epilepsy	36 (11,36)
Структурная фокальная эпилепсия Structural focal epilepsy	166 (52,37)
Неустановленная форма эпилепсии Epilepsy of unknown ethiology	94 (29,65)
Синдром Ландау–Клеффнера Landau–Kleffner syndrome	4 (1,26)
Пациенты с неэпилептическими пароксизмами (*n* = 210) Patients with non-epileptic paroxysms (*n* = 210)	
Нарушения сна (парасомнии) Sleep disorders (parasomnia)	79 (37,62)
Обмороки Faints	16 (7,62)
Неврозоподобные состояния (тики, ночные страхи, беспокойный сон, энурез и др.) Pseudoneurotic disorders (tics, night terrors, restless sleep, enuresis, etc.)	65 (30,95)
Другие неэпилептические пароксизмы Other non-epileptic paroxysms	47 (22,38)
Синдром дефицита внимания и гиперактивности Attention deficit hyperactivity disorder	3 (1,43)

с применением политерапии (1,90 %). Без лечения поступили 64 (66,67 %) ребенка.

На основе результатов, полученных при проведении комплексного обследования детей с включением видео-ЭЭГ-мониторинга, у всех прошедших обследование детей диагноз был уточнен, и в подавляющем большинстве случаев лечение было изменено. Основные данные об изменении лечения детей с эпилептическими пароксизмами представлены в табл. 2.

Таким образом, после уточнения диагноза проведена коррекция лечения у 284 (89,59 %) детей с эпилептическими приступами: назначение АЭП (42,27 %), замена АЭП (21,14 %), увеличение дозы препарата (17,04 %), снижение дозы (4,73 %), отмена АЭП (1,26 %), лечение без АЭП (1,26 %). Лечение не менялось только у 33 (10,41 %) пациентов.

Таблица 2. *Коррекция лечения детей с эпилептическими пароксизмами после проведения комплексного обследования с включением видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (n = 317)*

Table 2. *Correction of treatment schemes in children with epileptic paroxysms after comprehensive examination with video-electroencephalographic monitoring (n = 317)*

Изменение лечения Treatment changes	Число пациентов, *n* (%) Number of patients, *n* (%)
Лечение без применения АЭП Treatment without AED	4 (1,26)
Отмена АЭП Discontinuation of AED	4 (1,26)
Отмена АЭП, лечение без применения АЭП Discontinuation of AED, treatment without AED	2 (0,63)
Снижение дозы препарата Dosage decrease	15 (4,73)
Замена АЭП AED replacement	67 (21,14)
Назначение АЭП Initiation of AED	134 (42,27)
Замена политерапии на монотерапию Polytherapy replaced with monotherapy	4 (1,26)
Увеличение дозы препарата Dosage increase	54 (17,04)
Лечение не менялось No treatment changes	33 (10,41)

***Примечание.** АЭП – антиэпилептический препарат.*
***Note.** AED – antiepileptic drug.*

Основные данные об изменении лечения детей с неэпилептическими пароксизмами представлены в табл. 3.

После уточнения диагноза проведено изменение лечения у 190 (90,48 %) детей с неэпилептическими пароксизмами: отмена АЭП (7,14 %), снижение дозы препарата (1,90 %), замена АЭП (1,43 %), назначение АЭП (0,48 %), замена политерапии на монотерапию (0,48 %). Лечение не менялось у 20 (9,52 %) больных. Лечение без применения АЭП назначено 157 (74,76 %) детям. Необходимо подчеркнуть, что в этой группе детей на момент подведения итогов антиэпилептическую терапию получал 41 (19,52 %) пациент.

Значимое различие в числе детей с эпилептическими и неэпилептическими приступами, у которых проводилась коррекция лечения, отсутствовало ($p_{ТМФ}$ = 0,112). Данные, полученные после проведения коррекции лечения детей с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами (катамнез от 4 мес до 2 лет), представлены в табл. 4.

При этом число детей с неэпилептическими пароксизмами, у которых отмечался положительный эффект от лечения, достоверно превышало соответствующее число детей с эпилептическими приступами ($p_{ТМФ}$ = 0,012).

Анализ результатов скорректированного лечения у детей с эпилептическими приступами показал, что ремиссия приступов наблюдалась у 109 (34,38 %) больных, урежение приступов – у 123 (38,80 %), улучшение когнитивных функций и нормализация показателей ЭЭГ без урежения приступов – у 42 (13,25 %), лечение оказалось неэффективным у 38 (11,99 %) больных, ухудшение показателей ЭЭГ отмечено у 5 (1,56 %) больных. Таким образом, после уточнения диагноза и коррекции лечения его эффективность возросла по клиническим и ЭЭГ-данным у 274 (86,44 %) детей.

Анализ результатов скорректированного лечения детей с неэпилептическими пароксизмами выявил, что у 143 (68,09 %) пациентов отмечалось улучшение когнитивных функций и нормализация показателей ЭЭГ, ремиссия имела место у 17 (8,09 %) больных, урежение приступов – у 34 (16,20 %), отсутствие эффекта – у 14 (6,67 %), ухудшение показателей ЭЭГ – у 2 (0,95 %) детей.

Более подробно результаты лечения детей с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами представлены в табл. 5.

В табл. 5 более детально представлены результаты по срокам ремиссии и урежению приступов. Из 109 (51,90 %) больных с достигнутой ремиссией эпилептических приступов длительность ремиссии составила от 6 мес у 63 (30 %) детей, до 1 года – у 7 (3,33 %) детей, свыше 1 года – у 18 (8,57 %). Снижение частоты эпилептических приступов наблюдалось у 123 (58,57 %) детей, из них у 31 (14,76 %) отмечалось урежение эпилептических приступов менее чем на 50 %, у 63 (30 %) – на 50–75 %, и у 29 (13,81 %) – на 75–100 %.

Снижение частоты или достижение ремиссии приступов, а также важные показатели положительного лечения детей с неэпилептическими пароксизмами, связанные с улучшением когнитивных функций, сна и показателей ЭЭГ, отмечены у подавляющего большинства детей (92,38 %).

У достоверно большего числа детей с эпилептическими приступами, по сравнению с детьми с неэпи-

Таблица 3. *Основные данные об изменении лечения детей с неэпилептическими пароксизмами после проведения комплексного обследования с включением видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (n = 210)*

Table 3. *Main information on changes in the treatment of children with non-epileptic paroxysms after comprehensive examination with video-electroencephalographic monitoring (n = 210)*

Изменение лечения Treatment changes	**Число пациентов, *n* (%)** Number of patients, *n* (%)
Лечение без применения АЭП Treatment without AED	157 (74,76)
Отмена АЭП Discontinuation of AED	15 (7,14)
Отмена АЭП, лечение без применения АЭП Discontinuation of AED, treatment without AED	9 (4,29)
Снижение дозы препарата Dosage decrease	4 (1,90)
Замена АЭП AED replacement	3 (1,43)
Назначение АЭП Initiation of AED	1 (0,48)
Замена политерапии на монотерапию Polytherapy replaced with monotherapy	1 (0,48)
Лечение не менялось No treatment changes	20 (9,52)

Примечание. *АЭП – антиэпилептический препарат.*
Note. *AED – antiepileptic drug.*

Таблица 4. *Основные результаты лечения детей с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами после коррекции диагноза, n (%)*

Table 4. *Main treatment outcomes in children with epileptic and non-epileptic paroxysms after diagnosis correction, n (%)*

Признак Sign	Дети с эпилептическими пароксизмами (n = 317) Children with epileptic paroxysms (n = 317)	Дети с неэпилептическими пароксизмами (n = 210) Children with non-epileptic paroxysms (n = 210)
Нарастание эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме Increased epileptiform activity on electroencephalogram	5 (1,58)	2 (0,95)
Без эффекта No effect	38 (11,99)	14 (6,67)
Ремиссия до 6 мес Remission for up to 6 months	63 (19,87)	4 (1,9)
Ремиссия от 6 мес до 1 года Remission for 6 months to 1 year	7 (2,21)	3 (1,43)
Ремиссия свыше 1 года Remission for more than 1 year	39 (12,3)	10 (4,76)
Улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии, улучшение когнитивных функций и сна Improvement and normalization of electroencephalography parameters; improved cognitive functions and sleep	42 (13,25)	143 (68,09)
Урежение приступов менее чем на 50 % Less than 50 % reduction in seizure frequency	31 (9,78)	1 (0,48)
Урежение приступов на 50–75 % A 50–75 % reduction in seizure frequency	63 (19,87)	1 (0,48)
Урежение приступов на 75–100 % A 75–100 % reduction in seizure frequency	29 (9,15)	32 (15,24)

лептическими пароксизмами, отмечено достижение ремиссии ($p_{ТМФ} = 2{,}59 \times 10^{-13}$), а наличие положительного эффекта в виде улучшения и/или нормализации показателей ЭЭГ, улучшения когнитивных функций и сна, урежения приступов также с высокой степенью вероятности выявлено у достоверно большего числа детей с неэпилептическими приступами, чем с эпилептическими ($p_{ТМФ} = 4{,}09 \times 10^{-15}$).

Выводы

1. После уточнения диагноза в клинике проведена коррекция лечения у 284 (89,59 %) детей с эпилептическими пароксизмами: назначение АЭП (42,27 %), замена АЭП (21,14 %), увеличение дозы препарата (17,04 %), снижение дозы (4,73 %), отмена АЭП (1,26 %), лечение без АЭП (1,26 %). Лечение не менялось только у 33 (10,41 %) пациентов.
2. После коррекции лечения эпилепсии (катамнез от 4 мес до 2 лет) ремиссия приступов наблюдалась у 109 (34,38 %) больных, урежение приступов – у 123 (38,80 %), улучшение когнитивных функций и нормализация показателей ЭЭГ без урежения приступов – у 42 (13,25 %), лечение оказалось неэффективным у 38 (11,99 %) больных, ухудшение показателей ЭЭГ отмечено у 5 (1,56 %) пациентов. Таким образом, после уточнения диагноза и коррекции лечения его эффективность возросла у 274 (86,44 %) детей.
3. После уточнения диагноза проведено изменение лечения у 190 (90,48 %) детей с неэпилептическими пароксизмами: отмена АЭП (7,14 %), снижение дозы препарата (1,90 %), замена АЭП (1,43 %), назначение АЭП (0,48 %), замена политерапии на монотерапию (0,48 %). Лечение не менялось у 20 (9,52 %) пациентов. Лечение без АЭП назначено 157 (74,76 %) детям.
4. Анализ результатов лечения детей с неэпилептическими пароксизмами после коррекции лечения показал, что урежение и ремиссия приступов, а также важный критерий их положительного лечения, связанный с улучшением когнитивных функций, сна и показателей ЭЭГ, отмечены у подавляющего большинства детей (92,38 %). Эффект от лечения отсутствовал у 14 (6,67 %) детей, ухудшение показателей ЭЭГ имело место у 2 (0,95 %) детей.
5. Представленные результаты свидетельствуют о необходимости тщательного анализа всех данных (клинико-анамнестических, ЭЭГ, лабораторных) для правильной постановки диагноза, выявления причин резистентности и обоснованного подбора терапии у каждого пациента.

Таблица 5. *Результаты лечения детей с эпилептическими и неэпилептическими пароксизмами после коррекции диагноза*

Table 5. *Treatment outcomes in children with epileptic and non-epileptic paroxysms after diagnosis correction*

Признак Sign	Дети с эпилептическими пароксизмами (n = 317) Children with epileptic paroxysms (n = 317)		Дети с неэпилептическими пароксизмами (n = 210) Children with non-epileptic paroxysms (n = 210)	
	***n* (%)**	**Всего** Total	***n* (%)**	**Всего** Total
Нарастание эпилептиформной активности Increasing epileptiform activity	4 (1,26)	4	1 (0,48)	1
Нарастание эпилептиформной активности, улучшение когнитивных функций и сна Increasing epileptiform activity; improved cognitive functions and sleep	1 (0,31)	1	1 (0,48)	1
Без эффекта No effect	38 (11,99)	38	14 (6,66)	14
Ремиссия до 6 мес Remission for up to 6 months	40 (12,62)	63	3 (1,43)	4
Ремиссия до 6 мес, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии Remission for up to 6 months; improvement and normalization of electroencephalography parameters	15 (4,73)		–	
Ремиссия до 6 мес, улучшение когнитивных функций и сна Remission for up to 6 months; improved cognitive functions and sleep	4 (1,26)		1 (0,48)	
Ремиссия до 6 мес, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии, улучшение когнитивных функций и сна Remission for up to 6 months; improvement and normalization of electroencephalography parameters; improved cognitive functions and sleep	4 (1,26)		–	
Ремиссия от 6 мес до 1 года Remission for 6 months to 1 year	3 (0,95)	7	2 (0,95)	3
Ремиссия от 6 мес до 1 года, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии Remission for 6 months to 1 year; improvement and normalization of electroencephalography parameters	2 (0,63)		–	
Ремиссия от 6 мес до 1 года, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии, улучшение когнитивных функций и сна Remission for 6 months to 1 year; improvement and normalization of electroencephalography parameters; improved cognitive functions and sleep	2 (0,63)		1 (0,48)	
Ремиссия свыше 1 года Remission for more than 1 year	14 (4,42)	39	2 (0,95)	10
Ремиссия свыше 1 года, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии Remission for more than 1 year; improvement and normalization of electroencephalography parameters	5 (1,58)		3 (1,43)	
Ремиссия свыше 1 года, улучшение когнитивных функций и сна Remission for more than 1 year; improved cognitive functions and sleep	5 (1,58)		–	
Ремиссия свыше 1 года, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии, улучшение когнитивных функций и сна Remission for more than 1 year; improvement and normalization of electroencephalography parameters; improved cognitive functions and sleep	15 (4,73)		5 (2,38)	

Окончание табл. 5

End of the table 5

<table>
<tr><th rowspan="2">Признак
Sign</th><th colspan="2">Дети с эпилептическими пароксизмами (n = 317)
Children with epileptic paroxysms (n = 317)</th><th colspan="2">Дети с неэпилептическими пароксизмами (n = 210)
Children with non-epileptic paroxysms (n = 210)</th></tr>
<tr><th>n (%)</th><th>Всего
Total</th><th>n (%)</th><th>Всего
Total</th></tr>
<tr><td>Улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии
Improvement and normalization of electroencephalography parameters</td><td>12 (3,78)</td><td>12</td><td>16 (7,61)</td><td>16</td></tr>
<tr><td>Улучшение когнитивных функций и сна
Improved cognitive functions and sleep</td><td>7 (2,21)</td><td>7</td><td>103 (49,05)</td><td>103</td></tr>
<tr><td>Улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии, улучшение когнитивных функций и сна
Improvement and normalization of electroencephalography parameters; improved cognitive functions and sleep</td><td>23 (7,26)</td><td>23</td><td>24 (11,42)</td><td>24</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов менее чем на 50 %
Less than 50 % reduction in seizure frequency</td><td>20 (6,31)</td><td rowspan="2">31</td><td>1 (0,48)</td><td rowspan="2">1</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов менее чем на 50 %, улучшение когнитивных функций и сна
Less than 50 % reduction in seizure frequency; improved cognitive functions and sleep</td><td>11 (3,47)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов на 50–75 %
A 50–75 % reduction in seizure frequency</td><td>29 (9,15)</td><td rowspan="2">63</td><td>–</td><td rowspan="4">1</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов на 50–75 %, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии
A 50–75 % reduction in seizure frequency; improvement and normalization of electroencephalography parameters</td><td>17 (5,36)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов на 50–75 %, улучшение когнитивных функций и сна
A 50–75 % reduction in seizure frequency; improved cognitive functions and sleep</td><td>6 (1,89)</td><td rowspan="2"></td><td>–</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов на 50–75 %, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии, улучшение когнитивных функций и сна
A 50–75 % reduction in seizure frequency; improvement and normalization of electroencephalography parameters; improved cognitive functions and sleep</td><td>11 (3,47)</td><td>1 (0,48)</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов на 75–100 %
A 75–100 % reduction in seizure frequency</td><td>3 (0,95)</td><td rowspan="3">29</td><td>1 (0,48)</td><td rowspan="3">32</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов на 75–100 %, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии
A 75–100 % reduction in seizure frequency; improvement and normalization of electroencephalography parameters</td><td>15 (4,73)</td><td>–</td></tr>
<tr><td>Урежение приступов на 75–100 %, улучшение и нормализация показателей электроэнцефалографии, улучшение когнитивных функций и сна
A 75–100 % reduction in seizure frequency; improvement and normalization of electroencephalography parameters; improved cognitive functions and sleep</td><td>11 (3,47)</td><td>31 (14,76)</td></tr>
</table>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей. В 2 т. Т. 1. М.: Изд-во Панфилова, 2013. 556 с. [Aykardi Zh. Diseases of the nervous system in children. Vol. 1. Moscow: Izdatelstvo Panfilova, 2013. 556 p. (In Russ.)].
2. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. М.: Медицина, 1990. 176 с. [Gubler E.V. Informatics in pathology, clinical medicine, and pediatrics. Moscow: Meditsina, 1990. 176 p. (In Russ.)].
3. Гузева В.И. Основные этиопатогенетические факторы и их значение в клинике, прогнозе и лечении эпилепсии у детей. Эпилепсия. Под общ. ред. Н.Г. Незнанова. СПб., 2010. С. 263–322. [Guzeva V.I. Main etiopathogenetic factors and their role in clinical manifestations, prognosis, and treatment of epilepsy in children. Epilepsy. Ed. by N.G. Neznanov. Saint Petersburg, 2010. Pp. 263–322. (In Russ.)].
4. Гузева В.И. Роль видео-ЭЭГ-мониторинга в диагностике эпилептических и неэпилептических пароксизмальных состояний у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2010;2(3):12–9. [Guzeva V.I. Video-EEG monitoring in the diagnosis of epileptic and non-epileptic paroxysmal conditions in children. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2010;2(3):12–9. (In Russ.)].
5. Гузева В.И. Руководство по детской неврологии. 3-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 640 с. [Guzeva V.I. Pediatric neurology: guidelines. 3rd edn. Moscow: Medical Information Agency, 2009. 640 p. (In Russ.)].
6. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 568 с. [Guzeva V.I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal disorders in children. Moscow: Medical Information Agency, 2007. 568 p. (In Russ.)].
7. Гузева О.В. Значение комплексного клинико-электрофизиологического обследования в дифференциальной диагностике и обосновании лечения пароксизмальных расстройств сознания у детей. Якутский медицинский журнал 2011;2(34):68–72. [Guzeva O.V. Role of comprehensive clinical and electrophysiological examination in differential diagnosis and treatment of paroxysmal disorders of consciousness in children. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal = Yakut Medical Journal 2011;2(34):68–72. (In Russ.)].
8. Гузева О.В. Клинико-электроэнцефалографические критерии диагностики эпилептических и неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания у детей. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2010;3–4(25–26):25–36. [Guzeva O.V. Clinical and electroencephalographic criteria for the diagnosis of epileptic and non-epileptic paroxysmal disorders of consciousness in children. Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology 2010;3–4(25–26):25–36. (In Russ.)].
9. Гузева О.В. Неэпилептические пароксизмальные расстройства сознания у детей. Клинико-электрофизиологические сопоставления. Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова 2009;3(32):46–9. [Guzeva O.V. Non-epileptic paroxysmal disorders of consciousness in children. Clinical and electrophysiological comparison. Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova = Journal of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University 2009;3(32):46–9. (In Russ.)].
10. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 717 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult women and men: guideline for physicians. Moscow: Meditsina, 2010. 717 p. (In Russ.)].
11. Карлов В.А. Стратегия и тактика терапии эпилепсии сегодня. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004;104(8):28–34. [Karlov V.A. Current strategy and tactics of epilepsy treatment. Zhurnal nevropatologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry 2004;104(8):28–34. (In Russ.)].
12. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Васильева И.А. Современные аспекты диагностики и лечения эпилепсии в детском и подростковом возрасте. Психиатрия и психофармакотерапия 2004;6(1):14–20. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Vasilyeva I.A. Current aspects of diagnosis and treatment of epilepsy in children and adolescent. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy 2004;6(1):14–20. (In Russ.)].
13. Avanzini G. Tolerance during prolonged AED treatment. In: Epileptology in medicine of the XX century. Eds.: E.I. Gusev, A.B. Hecht. M., 2009. Pp. 403–406.
14. Brodie M.J. Antiepileptic drugs: past, present and future. Abstract Book 7th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. China, 2008. P. 3.
15. Chadwick D. The treatment of the seizure: The benefits. Epilepsia 2008;49:26–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01446.x.
16. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Neurology 2004;62(8):1261–73. DOI: 10.1212/01.wnl.0000123695.22623.32.
17. Neuwirth M., Paraicz E., Liptai Z. Devastating epileptic encephalopathy – pseudoencephalitis: the new type of catastrophe epilepsy in our department. Ideggyogy Sz 2008;61(11–12):391–6.
18. Neville B., Chin R., Scott R. Clinical trial design in status epilepticus: problems and solutions. 1st London Colloquium on Status Epilepticus. Platform presentation: Abstracts. London, 2007. Pp. 40–1.
19. Nordili D.R. Early identification of drug resistant patients. Drug resistant epilepsy. UK John Libbey Eurotext, 2008. Pp. 187–198.
20. Shorvon S. Handdbook of epilepsy treatment. 2nd edn. Blackwell Publishing, 2005. 304 p.

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.
Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia.
There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 28.09.2020. **Принята к публикации:** 13.10.2020.
Article received: 28.09.2020. **Accepted for publication:** 13.10.2020.

Подходы к обучению детей с эпилепсией и/или детей, перенесших в прошлом эпилептический статус (в рамках принципов инклюзивного обучения)

В.М. Фролова[1], Е.Э. Кожарская[2]

[1]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, ГСП-1, Ленинские горы, 1, стр. 13

Контакты: *Виктория Михайловна Фролова victoriafroloff@yandex.ru*

Статья освещает один из аспектов социальной адаптации детей с диагнозом «эпилепсия» и/или детей, имеющих в анамнезе эпилептический статус, – обучение в школе. Авторы приводят статистические данные о распространенности эпилепсии среди детей разного возраста и контроле динамики патологического процесса. Данные собраны в ходе наблюдения пациентов ГБУЗ МО «Мытищинская городская детская поликлиника № 4». На основании собственных наблюдений и опубликованного опыта других стран авторы статьи предлагают ряд рекомендаций, которые могли бы сделать пребывание ребенка с эпилепсией и/или эпилептическим статусом в анамнезе в образовательном учреждении более комфортным и безопасным. В частности, предложены рекомендации по созданию для каждого ребенка плана экстренной помощи в случае возникновения приступа. План должен быть доведен до сведения медицинского работника образовательного учреждения, а также тех педагогов, которые несут ответственность за жизнь и здоровье данного ребенка во время его пребывания в образовательном учреждении.

Ключевые слова: *эпилепсия, эпилептический статус, инклюзивное обучение, эпилептический приступ, первая помощь при эпилептическом приступе, неврологические заболевания*

Для цитирования: *Фролова В.М., Кожарская Е.Э. Подходы к обучению детей с эпилепсией и/или детей, перенесших в прошлом эпилептический статус (в рамках принципов инклюзивного обучения). Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):35–40.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-35-40

APPROACHES TO TEACHING CHILDREN WITH EPILEPSY AND/OR PAST STATUS EPILEPTICUS (WITHIN THE PRINCIPLES OF INCLUSIVE EDUCATION)

V.M. Frolova[1], E.E. Kozharskaya[2]

[1]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2 Schepkina St., Moscow 129110, Russia;
[2]M.V. Lomonosov Moscow State University; 1/13 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

This article discusses the problem of school education as one of the aspects of social adaptation of children diagnosed with epilepsy and/or children with a history of status epilepticus. The authors provide statistical data on the prevalence of epilepsy among children of different ages and information on disease control. We collected the data of patients followed-up in Mytishchi Children's Polyclinic No. 4. Using our own experience and publications of other authors, we have developed a number of recommendations that can potentially make the presence of a child with a history of epilepsy and/or status epilepticus in an educational institution more comfortable and safe. In particular, we have suggested creating an emergency plan for each child in case of seizures. This plan should be given to a healthcare professional working in the educational institution, as well as to teachers who are responsible for the life and health of the child during classes.

Key words: *epilepsy, status epilepticus, inclusive education, epileptic seizure, first aid for epileptic seizures, neurological diseases*

For citation: *Frolova V.M., Kozharskaya E.E. Approaches to teaching children with epilepsy and/or past status epilepticus (within the principles of inclusive education). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):35–40. (In Russ.).*

На сегодняшний день эпилепсия продолжает оставаться актуальной медицинской проблемой, так как заболеваемость эпилепсией высока, особенно у детей. Распространенность эпилепсии у детей дошкольного и школьного возраста составляет 2,4 случая на 1 тыс. детского населения [2] с максимумом среди детей

1-го года жизни – от 100 до 233 случаев на 100 тыс. [14], 5–8 случаев на 1 тыс. среди детей до 15 лет [12, 14].

По данным К.Ю. Мухина и соавт. (2011) [6], в 29 % случаев эпилепсия дебютирует в возрасте до 3 лет, в 70–75 % случаев манифестирует в детском и подростковом возрасте, что делает ее одним из основных заболеваний в педиатрической неврологии.

Целью обследования с проведением лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с эпилепсией являются скрининг скрытой патологии, установление диагноза заболевания, оценка состояния пациента, контроль динамики патологического процесса, мониторинг эффективности лечения, побочных эффектов, возникающих в ходе применения лекарственных препаратов, а также прогноз течения заболевания [5].

Многолетние исследования показывают, что частота встречаемости конкретного типа эпилептических приступов зависит от возраста ребенка [1–3, 10]. Высокое распространение данного заболевания среди детей школьного возраста представляет собой социальную проблему, поскольку дети с диагнозом «эпилепсия» нередко оказываются исключенными из образовательного процесса, что приводит к проблемам с социализацией и ухудшает качество жизни самих детей и их близких.

Сегодня в нашем обществе много говорится о введении в жизнь инклюзивного образования. Законом «Об образовании в Российской Федерации» от 2012 г. определяется, что в стране создаются необходимые условия для получения качественного образования лицами с ограниченными возможностями здоровья для коррекции нарушений развития и социальной адаптации, оказания ранней коррекционной помощи на основе специальных педагогических подходов и наиболее подходящих для этих лиц языков, методов и способов общения. Должны создаваться условия, в максимальной степени способствующие получению образования определенного уровня и определенной направленности, а также социальному развитию этих лиц, в том числе посредством организации инклюзивного образования у людей с ограниченными возможностями здоровья [9].

В настоящее время предприняты определенные практические шаги в этом направлении. Однако каждый такой шаг – в том числе и включение в образовательный процесс детей с диагнозом «эпилепсия» – должен быть тщательно продуман и подготовлен. Ниже приводятся некоторые рекомендации о том, как сделать процесс посещения образовательных учреждений такими детьми максимально безопасным и комфортным.

Прежде всего, медработник – а лучше всего и весь педагогический и административный состав образовательного учреждения – должен иметь необходимые и достаточные знания о заболевании.

Эпилепсия – заболевание, часто сопровождающееся судорожными приступами, характеризуется постоянной предрасположенностью головного мозга к генерации аномальных нейронных разрядов [10].

Эпилептический статус характеризуется продолжительными или неоднократными эпизодами без возврата к состоянию нормы для данного пациента. Приступ должен длиться не менее 30 мин, либо в этот период времени должно быть несколько эпизодов без восстановления функций между ними в течение более чем 30 мин [10].

Наше исследование проводилось на базе ГБУЗ МО «Мытищинская городская детская поликлиника № 4» и показало высокий уровень распространенности эпилепсии среди контингента детей, наблюдающихся в данной поликлинике (рис. 1–3) [11]. В диспансерную группу исследования входило 92 пациента с неврологическими заболеваниями в возрасте от 0 до 18 лет.

За 3 годовых периода наблюдений, с 01.05.2016 по 01.05.2019, структура диспансерной группы представлена без существенной динамики.

На 1-е место по распространенности заболеваний выходят последствия перинатального поражения центральной нервной системы, 2-е место делят детский церебральный паралич и эпилепсия, 3-е место – черепно-мозговая травма и тикозные гиперкинезы.

На рис. 4 приведена динамика заболеваемости за 3 года.

Данные диаграммы позволяют сделать вывод о том, что имеется рост распространенности неврологических заболеваний за исследуемый период – с 7,96 % в 2017 г. до 9,87 % в 2019 г. Так, например, число случаев с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы увеличилось со 143 до 180 в течение наблюдаемого периода.

Следует отметить увеличение доли «стабильных» пациентов с детским церебральным параличом с 84 до 91 %; доля пациентов с ухудшением уменьшилась с 8 до 2 % в течение 3 лет.

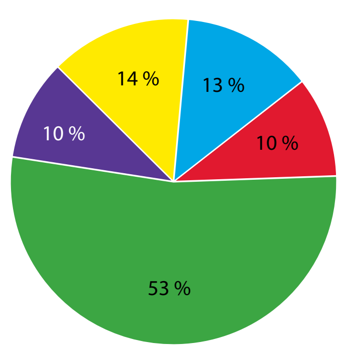


Рис. 1. *Распределение по нозологиям пациентов диспансерной группы в период с 01.05.2016 по 01.05.2017 (n = 92)*

Fig. 1. *Patient distribution by disease nosology between 01.05.2016 and 01.05.2017 (n = 92)*

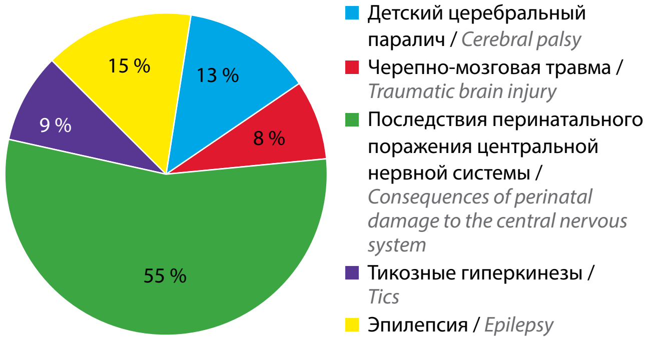


Рис. 2. *Распределение по нозологиям пациентов диспансерной группы в период с 01.05.2017 по 01.05.2018 (n = 113)*

Fig. 2. *Patient distribution by disease nosology between 01.05.2017 and 01.05.2018 (n = 113)*

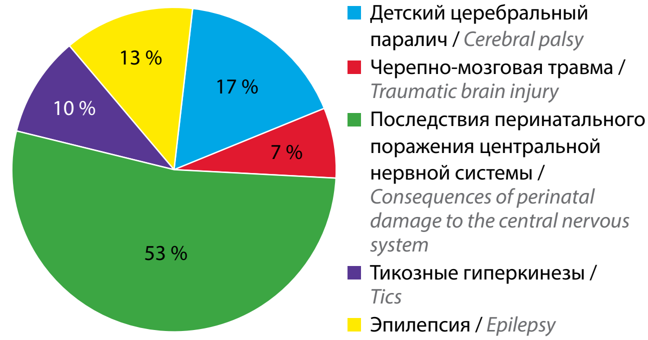


Рис. 3. *Распределение по нозологиям пациентов диспансерной группы в период с 01.05.2018 по 01.05.2019 (n = 119)*

Fig. 3. *Patient distribution by disease nosology between 01.05.2018 and 01.05.2019 (n = 119)*

В таблице приведены данные катамнеза у детей в рамках диспансерного наблюдения в детской поликлинике за 2016–2019 гг.

Динамика изменения клинических данных у детей, больных эпилепсией, в рамках диспансерного наблюдения за 2016–2019 гг.

Changes in clinical parameters of children with epilepsy followed-up during 2016–2019

Показатель Parameter	**01.05.2016–01.05.2017**	**01.05.2017–01.05.2018**	**01.05.2018–01.05.2019**
Достижение длительной ремиссии, *n* (%) Long-term remission, *n* (%)	1 (2,0)	0	0
Улучшение, *n* (%) Improvement, *n* (%)	10 (26,0)	11 (24,0)	8 (17,0)
Без динамики, *n* (%) No changes, *n* (%)	12 (32,0)	30 (76,0)	37 (83,0)
Ухудшение, *n* (%) Deterioration, *n* (%)	0	0	0
Всего, n *Total, n*	*38*	*45*	*45*

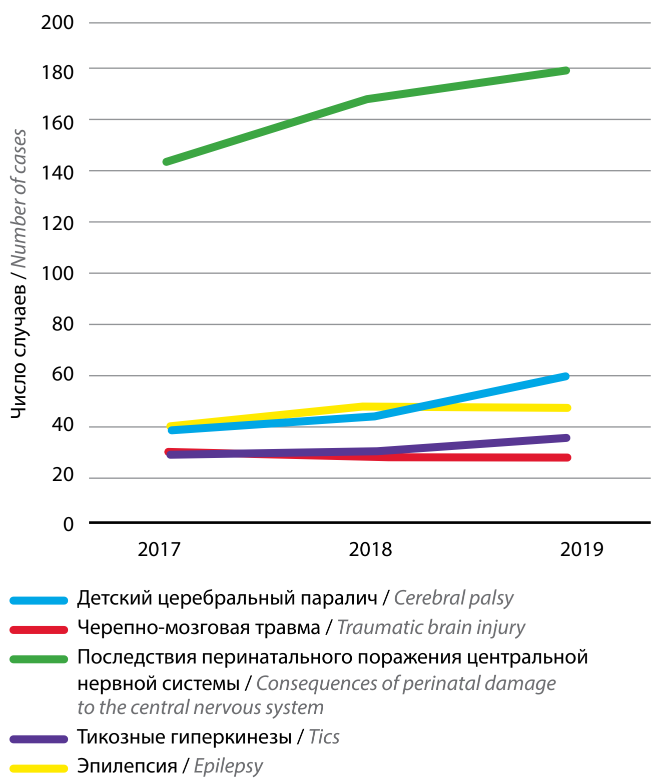


Рис. 4. *Динамика показателей заболеваемости за отчетный период с 01.05.2016 по 01.05.2019*

Fig. 4. *Dynamics of incidence between 01.05.2016 and 01.05.2019*

Приведенные данные показывают, что за период с 01.05.2016 по 01.05.2019 состояние пациентов, страдающих эпилепсией, на фоне лечения остается преимущественно стабильным, и лишь 1/3 от общего числа пациентов имеют улучшение самочувствия.

Как при эпилепсии, так и у детей с эпилептическим статусом в анамнезе имеется риск возникновения эпилептического приступа. Эпилептический приступ возникает в результате временного нарушения электрической деятельности мозга. Эпилептический приступ может сопровождаться потерей сознания, неконтролируемой двигательной активностью и изменениями в поведении. В большинстве случаев эпилептические приступы возникают неожиданно и длятся непродолжительное время. Однако бывают множественные эпилептические приступы, растягивающиеся на длительный период времени.

Неэпилептический приступ может быть вызван:

– органическими причинами (физиологические нарушения);
– неорганическими причинами, т. е. эмоциональными или мыслительными процессами [13].

Существует понятие триггера (механизма запуска, провоцирующего фактора) приступа, под которым подразумеваются обстоятельства, повышающие риск возникновения приступа. Триггеры индивидуальны и не всегда известны даже человеку, страдающему приступами. Среди самых распространенных триггеров можно отметить стресс, недостаток сна, высокую температуру окружающей среды, заболевание или пропуск приема лекарственных препаратов [16].

Заключение лечащего врача – невролога-эпилептолога – является основанием для обращения в психолого-медико-педагогическую комиссию, которая принимает решение о целесообразности обучения ребенка, страдающего эпилепсией и/или перенесшего эпилептический статус, на дому, в общеобразовательной школе по основной или вспомогательной программе в зависимости от его интеллектуальных возможностей, по специализированной программе, например, 7-го или 8-го вида.

«Для детей с ограниченными возможностями здоровья органы, осуществляющие управление в сфере образования, создают специальные (коррекционные) образовательные учреждения (классы, группы), обеспечивающие их лечение, воспитание и обучение, социальную адаптацию и интеграцию в общество», – указывает п. 10 ст. 50 Закона РФ «Об образовании» [9]. Школьное образование осуществляется в виде индивидуального (надомного) обучения, на которое имеют право дети с «эпилепсией в стадии обострения» и с «развернутыми дневными эпилептическими припадками» [9].

Опыт Великобритании, к примеру, демонстрирует вовлечение большинства детей с эпилепсией в образовательный процесс обычных школ, и только 1/3 детей с эпилепсией посещают специальные школы, поскольку имеют нервно-психические нарушения, проблемы обучения, поведения.

Многие учащиеся с эпилепсией и/или перенесенным эпилептическим статусом имеют возможность принимать полноценное участие в школьной жизни, поскольку прием соответствующих лекарственных препаратов позволяет им держать приступы под контролем. Однако даже в этом случае такие учащиеся в некоторых случаях относятся к группе риска по следующим параметрам [14]:
- проблемы с концентрацией, вниманием и памятью;
- нарушения поведения;
- быстрая утомляемость;
- пропуск занятий;
- психологические и психические проблемы.

При проведении нашего исследования наблюдалось 8 детей школьного возраста, страдающих эпилепсией; 5 детям была дана рекомендация к посещению общеобразовательной школы, в 3 случаях посещение учебного заведения не рекомендовалось (было рекомендовано домашнее обучение) в связи с особенностями заболевания [11]. Наибольшим риском для ребенка является возникновение приступа вне дома. В любой школе есть медицинский работник, который может оказать ребенку первую помощь, минимизировав, таким образом, негативные последствия приступа.

Первая помощь при возникновении приступа любой этиологии регламентируется Приказом № 1695н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии» от 29 декабря 2012 г. [8]. Согласно ему школьный медработник должен:
- сохранять спокойствие;
- убедиться, что остальные дети из группы/класса находятся под присмотром;
- отметить время начала приступа и следить за его продолжительностью;
- общаться с учащимся, чтобы следить за изменением сознания;
- оставаться с учащимся до момента полного прекращения приступа или приезда скорой помощи;
- обеспечить учащегося необходимой медикаментозной или иной поддержкой в соответствии с планом экстренной помощи.

При тонико-клоническом приступе, который сопровождается судорогами и потерей сознания:
- защитить голову ребенка (подложить подушку или свернутую ткань);
- убрать острые и твердые предметы, которые могут поранить ребенка;
- не пытаться ограничить движения;
- не вкладывать ничего в рот;
- при первой возможности повернуть учащегося на бок.

При приступах со спутанным сознанием (неконвульсивные приступы с изменениями поведения, отсутствием адекватной реакции на внешние раздражители и/или спутанностью сознания) стараться избегать принудительного ограничения движений. Однако при этом нужно помнить о возможности учащегося нанести себе травму и стараться свести такую вероятность к минимуму.

Оказание первой помощи учащемуся в инвалидной коляске:
- зафиксировать кресло и, если возможно, пристегнуть ребенка ремнем безопасности;
- всеми способами предотвратить падение ребенка из коляски;
- если у кресла нет подголовника, поддерживать голову ребенка;
- не пытаться извлечь учащегося из инвалидного кресла;
- следить за положением головы, чтобы обеспечить проходимость дыхательных путей.

Скорая помощь должна быть вызвана немедленно в следующих случаях:
- медработник не знает учащегося;

– у медработника нет плана экстренной помощи;
– учащийся серьезно травмирован;
– приступ произошел в воде.

Опыт Американской академии неврологии по интеграции детей с эпилепсией и эпилептическим статусом привел к созданию плана экстренной помощи, который позволяет медицинскому работнику школы понимать последовательность необходимых шагов, а также гарантирует, что ребенку будет оказана именно та помощь, в которой он нуждается [15].

План экстренной помощи:
– должен быть подписан лечащим врачом, а затем предоставлен школьному медработнику родителями/опекунами учащегося;
– должен быть доступен другим лицам, несущим ответственность за жизнь и здоровье данного учащегося;
– должен своевременно корректироваться и обновляться;
– должен содержать информацию о регулярно принимаемых препаратах;
– описывать меры поддержки и помощи в случае приступа и после него;
– содержать перечень потенциальных триггеров (веществ/обстоятельств, которые могут спровоцировать приступ);
– если в случае приступа предписан прием медикаментозных средств экстренной помощи, план должен содержать информацию о действующем веществе препарата/наименовании, дозе, способе введения и возможной реакции на препарат.

По мнению Американской академии неврологии [15], в школе должен находиться индивидуальный набор экстренной медицинской помощи (ИНЭМП) для каждого учащегося, которому в случае приступа требуется прием препаратов экстренной помощи. ИНЭМП должен содержать как препараты, так и средства для их введения в соответствии с планом экстренной помощи. Местонахождение ИНЭМП должно быть известно всем работникам образовательного учреждения, несущим ответственность за жизнь и здоровье учащегося. Школьной администрацией должен быть продуман план по транспортировке ИНЭМП в том случае, когда учащийся покидает школу для организованной поездки (экскурсии и т.д.).

Учащийся с эпилепсией и/или перенесенным эпилептическим статусом может принимать участие в жизни школы и получать все необходимые знания и социализацию в процессе обучения. К.Ю. Мухин убежден, что если ребенок с эпилепсией в состоянии посещать школу, ему не следует широко рекомендовать домашнее обучение [7].

Кроме вышеописанных мер, рекомендуется обратить внимание на следующий момент: для того чтобы учащийся с диагнозом «эпилепсия» и/или перенесенным эпилептическим статусом чувствовал себя комфортно в образовательном учреждении, требуется большая совместная работа родителей/опекунов, педагогического состава и администрации школы. Родители/опекуны должны поддерживать постоянный контакт с представителями педагогического состава и администрации, чтобы быть в курсе состояния здоровья учащегося во время нахождения его в образовательном учреждении, в курсе его психологических проблем, особенностей развития и т.д. В свою очередь, родителя/опекуны должны вовремя информировать образовательное учреждение о возникающих изменениях в состоянии и/или лечении учащегося.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о чрезвычайной актуальности профилактических мероприятий среди населения, необходимости выявления и лечения лиц из групп риска по развитию, в частности, неврологической патологии, поскольку большинство неврологических заболеваний приводят к стойкому неврологическому дефекту, часто инвалидизирующему, лишающему человека его социально-бытовой адаптации. Кроме того, представляется важным продумать и организовать инклюзивное обучение для детей с диагнозом «эпилепсия» и перенесенным эпилептическим статусом. Разработка плана экстренной помощи для каждого учащегося и тесное сотрудничество врачей, школьных медработников, учителей и родителей/опекунов позволят значительно облегчить адаптацию детей в образовательном учреждении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Белоусова Е.Д. Доброкачественные эпилептические приступы в младенчестве. Российский вестник педиатрии и перинатологии 2010;55(5):58–63. [Belousova E.D. Benign epileptic seizures in infancy. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2010;5(55):58–63. (In Russ.)].
2. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 568 с. [Guzeva V.I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal disorders in children. Moscow: Medical Information Agency, 2007. 568 p. (In Russ.)].
3. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;106(2):4–12. [Karlov V.A. Epileptic encephalopathy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(2):4–12. (In Russ.)].

4. Котов А.С., Волкова Е.К., Зюкин А.И. и др. Эпидемиологические показатели эпилепсии в Наро-Фоминском районе Московской области. Вестник практической неврологии 2003;(7):81–4. [Kotov A.S., Firsov K.V., Frolova V.M. et al. Epidemiological characteristics of epilepsy in Naro-Fominsk district of Moscow region. Vestnik prakticheskoy nevrologii = Bulletin of Practical Neurology 2003;(7):81–4. (In Russ.)].
5. Котов А.С., Фирсов К.В., Фролова В.М. Лабораторные анализы у пациентов с эпилепсией. Клиническая лекция. Русский медицинский журнал 2019;(4):18–20. [Kotov A.S., Firsov K.V., Frolova V.M. Laboratory parameters in patients with epilepsy. Clinical lecture. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2019;(4):18–20. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. 680 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. 680 p. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю. Неврология и нейрохирургия: интервью с экспертом. МЕД-инфо, 2015. Доступно по: https://med-info.ru/content/view/7769. [Mukhin K.Yu. Neurology and neurosurgery: interview with an expert. MED-info, 2015. Available at: https://med-info.ru/content/view/7769. (In Russ.)].
8. Приказ № 1695н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при эпилепсии». [Order No. 1695n dated 29.12.2012 "On the approval of standards of specialized medical care for children with epilepsy". (In Russ.)].
9. Федеральный закон № 273-ФЗ от 29.12.2012 «Об образовании в Российской Федерации» (ред. от 13.07.2015). [Federal law No. 273-FZ dated 29.12.2012 "Education in the Russian Federation"(rev. as of 13.07.2015). (In Russ.)].
10. Фролова В.М., Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилептический статус у детей. Клиническая лекция. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение 2019;(5):37–40. [Frolova V.M., Kotov A.S., Firsov K.V. Status epilepticus in children. Clinical lecture. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. Medical Review 2019;(5):37–40. (In Russ.)].
11. Фролова В.М. Отчет о проделанной работе врача-невролога детской городской поликлиники № 4 г. Мытищи за период с 2016 г. по 05.2019. 2019 г. [Frolova V.M. Report of a neurologist of the Children's City Polyclinic No. 4 in Mytishchi for the period from 2016 to 05.2019, 2019. (In Russ.)].
12. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2005. 512 с. [Yakhno N.N. Nervous system diseases. Moscow: Meditsina, 2005. 512 p. (In Russ.)].
13. Aicardi J. Epilepsy in children. The international review of child neurology. New York: Raven Press, 1994. 555 p.
14. Panayijtopoulos C.P. The educational kit on epilepsies. The epileptic syndromes. Oxford Medicine, 2006. 218 p.
15. Riviello J.J.Jr., Ashwal S., Hirtz D. et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2006;67(9):1542–50.
16. Salzburg Consensus Criteria for Status Epilepticus – A Clinical Application Approach. Epilepsy 2015;(49):158–63.

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Статья поступила: 30.08.2019. **Принята к публикации:** 09.11.2020.
Article received: 30.08.2019. **Accepted for publication:** 09.11.2020.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 15 / VOL. 15 3–4 2020

Перспективы применения препарата Гопантомид в детской неврологии

О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;
ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: *Ольга Анатольевна Пылаева olgapylaeva@yandex.ru*

Гопантомид® – препарат гопантеновой кислоты (содержит кальциевую соль гопантеновой кислоты), зарегистрирован и производится в России (АО «Усолье-Сибирский Химфармзавод»), изготавливается из собственного сырья и проходит полный цикл производства, что гарантирует контроль качества на каждом этапе. Относится к фармакотерапевтической группе ноотропных средств, обладает нейрометаболическими, нейропротекторными и нейротрофическими свойствами, а также противосудорожным действием. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению и данными исследований терапевтических эффектов препаратов гопантеновой кислоты препарат имеет широкий спектр положительных терапевтических эффектов, включая повышение устойчивости мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимуляцию анаболических процессов в нейронах; повышение умственной и физической работоспособности; сочетание умеренного седативного действия с мягким стимулирующим эффектом; уменьшение моторной возбудимости с одновременным упорядочением поведения; улучшение метаболизма гамма-аминомасляной кислоты и нормализацию ее содержания при хронической алкогольной интоксикации и после отмены этанола; анксиолитические и тимолептические свойства; торможение патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора. Это обусловливает эффективность Гопантомида при целом спектре заболеваний нервной системы в различных возрастных группах. Сочетание различных положительных эффектов в одном препарате, по нашему мнению, позволяет значительно снизить лекарственную нагрузку на пациента. Автор рассматривает доказанные и потенциальные механизмы действия Гопантомида, показания к применению с акцентом на преимущества Гопантомида в детской неврологии, исследования гопантеновой кислоты в клинической практике. Особенное внимание в рамках данной статьи уделяется возможностям применения у детей, в том числе при лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, при задержке развития, в комбинированной терапии эпилепсии в сочетании с антиэпилептическими препаратами.
Препараты гопантеновой кислоты имеют хорошую переносимость, в том числе у детей и при длительной терапии.

Ключевые слова: *гопантеновая кислота, Гопантомид, эффективность, переносимость, заболевания нервной системы у детей, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, задержка речевого развития, эпилепсия*

Для цитирования: *Пылаева О.А. Перспективы применения препарата Гопантомид в детской неврологии. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):41–54.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-41-54

HOPANTOMIDE IN PEDIATRIC NEUROLOGICAL PRACTICE: OUTLOOKS

O.A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;
Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Hopantomide® is a drug containing calcium salt of hopantenic acid. The drug is registered and produced in Russia (Usolye-Siberian Chemical Pharmaceutical Factory) with the use of own raw materials and goes through a full production cycle, which guarantees quality control at every stage. Hopantomide belongs to nootropics and has neurometabolic, neuroprotective, and neurotrophic properties, as well as anticonvulsant action. According to the package insert and results of the studies evaluating the efficacy of hopantenic acid, Hopantomide has a number of positive therapeutic effects. It increases brain resistance to hypoxia and toxic substances, stimulates anabolic processes in neurons, improves mental and physical performance, combines moderate sedative action with mild stimulating effect, reduces motor excitability with simultaneous regulation of behavior, improves the metabolism of gamma-aminobutyric acid and normalizes its level in individuals with chronic alcohol intoxication and after alcohol withdrawal, has anxiolytic and thymoleptic properties, inhibits the abnormal bladder reflex and detrusor tone. This ensures high efficacy of Hopantomide in the treatment of various nervous diseases in different age groups. In our opinion, the combination of various positive effects of just one drug can significantly reduce the pharmacological burden. In this review, we discuss well-known and potential mechanisms of action, indications for its use with a focus on Hopantomide benefits in pediatric neurological practice, and studies evaluating the efficacy of hopantenic acid in clinical practice. Particular attention is paid to the possibilities of its use in children, including those with attention deficit hyperactivity disorder and developmental delay, as well as the part of combination therapy for epilepsy together with antiepileptic drugs. Drugs containing hopantenic acid are well tolerated by patients, including children who receive it for a long time.

Key words: *hopantenic acid, Hopantomide, efficacy, tolerability, nervous system diseases in children, attention deficit hyperactivity disorder, delayed speech development, epilepsy*

For citation: *Pylaeva O.A. Hopantomide in pediatric neurological practice: outlooks. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):41–54. (In Russ.).*

Гопантомид® – препарат гопантеновой кислоты (hopantenic acid), был зарегистрирован в РФ в 2019 г. (АО «Усолье-Сибирский Химфармзавод», РФ; регистрационный номер ЛП-005531 – таблетки, регистрационный номер ЛП-005954 – раствор для перорального применения). Действующее вещество – кальция гопантенат (кальциевая соль гопантеновой кислоты).

Препарат относится к фармакотерапевтической группе ноотропных средств (код АТХ: N06BX (Другие психостимуляторы и ноотропные препараты)).

Препараты гопантеновой кислоты или гопантената кальция хорошо известны взрослым и детским неврологам в России. Гопантеновая кислота является ярким представителем основных нейрометаболических стимуляторов из группы ноотропных средств и широко применяется в России и других странах более 40 лет (препараты этой группы стали применяться с 1949 г.) [32, 33].

Показания к применению

Гопантомид представляет собой ноотропное средство и обладает целым рядом положительных эффектов и свойств:
- нейрометаболическим,
- нейропротекторным,
- нейротрофическим,
- противосудорожным,
- мягким психостимулирующим,
- умеренным седативным,
- антиоксидантным [32, 33].

Гопантомид имеет широкий спектр действия, включающий множество терапевтических эффектов, которые определяют показания к применению препарата:
- повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах;
- повышает умственную и физическую работоспособность;
- сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом;
- обладает противосудорожным действием, уменьшает моторную возбудимость с одновременным упорядочением поведения;
- улучшает метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и способствует нормализации содержания ГАМК при хронической алкогольной интоксикации и после отмены этанола;
- вызывает торможение патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора.

По данным исследований, препараты гопантеновой кислоты также могут оказывать анальгезирующее действие, имеют анксиолитические и тимолептические свойства [28, 32, 33].

Таким образом, гопантеновая кислота обладает целым рядом важных эффектов: стимулирует анаболические процессы в нейронах, повышает устойчивость мозга к гипоксии, активирует умственную деятельность и работоспособность, упорядочивает поведение, сочетает мягкий стимулирующий эффект с легким противотревожным, оказывает ноотропное и противосудорожное действие [28]. Столь обширный набор терапевтических свойств позволяет считать Гопантомид лекарственным средством комплексного действия. С учетом сочетания нескольких терапевтических эффектов применение Гопантомида позволяет снизить лекарственную нагрузку на пациента (уменьшить число принимаемых лекарств) и повысить приверженность терапии (так как удобство терапии для пациента, а следовательно, приверженность лечению и комплаентность уменьшаются с увеличением количества принимаемых препаратов).

Показания к применению Гопантомида у детей в соответствии с инструкцией по медицинскому применению следующие: перинатальная энцефалопатия, умственная отсталость и задержка развития (задержка психического, речевого, моторного развития или их сочетание), детский церебральный паралич, заикание (преимущественно клоническая форма), эпилепсия (в составе комбинированной терапии в сочетании с антиэпилептическими препаратами (АЭП)), расстройства мочеиспускания: энурез, дневное недержание мочи, поллакиурия, императивные позывы (дети от 2 лет) [6, 7].

В целом, гопантеновая кислота чаще всего применяется при цереброваскулярной патологии, гиперкинетических расстройствах, треморе и как вспомогательное средство при лечении эпилепсии [8].

Фармакодинамика (механизм действия)

Гопантомид изготавливается из собственного сырья и проходит полный цикл производства в АО «Усолье-Сибирский Химфармзавод», что гарантирует контроль качества на каждом этапе. По нашему мнению, важной особенностью является отсутствие метанола в числе остаточных органических растворителей при синтезе субстанции гопантеновой кислоты: синтез происходит на заводе в г. Усолье-Сибирское с дальнейшим изготовлением готовой формы лекарственного средства на том же предприятии.

Спектр действия гопантеновой кислоты связан с наличием в структуре препарата ГАМК. Гопантеновая кислота имеет некоторые отличия от традиционных ноотропных препаратов. По химической структуре гопантеновая кислота является гомологом пантотеновой кислоты (витамина B5, отличается на одну CH2-группу) и естественным метаболитом ГАМК (содержит остаток ГАМК) [8]. Благодаря этому препарат обладает мягким психостимулирующим и умеренным седативным эффектом, который позволяет применять препарат в том числе у детей с эпилепсией и эпилептиформной активностью по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ). В настоящее время считается, что механизм действия гопантеновой кислоты обусловлен прежде всего прямым влиянием препарата на ГАМКβ-рецептор-канальный комплекс [24, 26].

Ноотропные эффекты гопантеновой кислоты многокомпонентны, связаны со стимулирующим влиянием на процессы тканевого метаболизма в нейронах, влиянием на нейромедиаторные системы и способствуют нормализации функционирования головного мозга на уровне отдельных нейронов и их синаптических соединений [15]. Нейрометаболическое действие гопантеновой кислоты проявляется нормализацией метаболизма ГАМК, энергетических процессов в центральной нервной системе и улучшением кровоснабжения мозга. Нейротрофическая активность является результатом улучшения утилизации глюкозы, стимуляции синтеза белка и РНК в нейронах. Нейропротекция достигается за счет повышения устойчивости нервных клеток к гипоксии и ишемии [8, 15].

Несмотря на достаточно широкий спектр нейротропных эффектов, точные механизмы действия гопантеновой кислоты и ее солей не до конца изучены. Предполагалось, что все эффекты гопантеновой кислоты осуществляются исключительно за счет взаимодействия с рецепторами ГАМК, но в настоящее время появляются новые данные о механизме действия гопантеновой кислоты.

О.А. Громова и соавт. (2015) провели подробный хемоинформационный анализ свойств гопантеновой кислоты с целью выявления дополнительных механизмов, обусловливающих широкий спектр терапевтического действия, и получили интересные данные. Хемоинформационный анализ позволил предположить, что нейротропные эффекты молекулы гопантеновой кислоты объясняются не только сходством структуры фрагмента молекулы гопантеновой кислоты с нейротрансмиттером ГАМК, но также могут осуществляться за счет связывания и частичной активации δ- и κ-опиоидных рецепторов, модуляции секреции ацетилхолина и взаимодействия с рецепторами дофамина. Кроме того, были выявлены потенциальные противовоспалительные (модуляция метаболизма простагландинов) и противоопухолевые эффекты (модуляция стероидного метаболизма, повышение стабильности геномной ДНК) [8]. Противовоспалительное действие гопантеновой кислоты авторы объясняют структурным сходством молекулы гопантеновой кислоты и белков, вовлеченных в метаболизм простаноидов и регулировку воспаления (отмечено сходство химических структур простагландинов E и гопантеновой кислоты). Показано, что гопантеновая кислота может ингибировать рецепторы простагландина E2 (рецепторы EP2) и активировать рецепторы эйкозаноидных рецепторов простагландинов E (рецепторы EP4, гопантеновая кислота имеет наиболее высокое сходство с рецепторами этого типа) – профиль, соответствующий противовоспалительному эффекту. Простагландиновый рецептор EP4 участвует в передаче сигналов активации Т-клеток, инициации иммунного ответа кожи и регулирует уровень мРНК циклооксигеназы 2. Активация EP4 также оказывает положительное влияние при ишемии миокарда, снижая размер зоны ишемии за счет активации сигнальных путей цАМФ и миоинозитол-зависимой киназы PI3K. Кардиопротективное действие активированных рецепторов EP4 также связано со снижением воспалительных процессов в зоне ишемии [1]. Анализ малых молекул в базе данных белковых комплексов PDB показал, что гопантеновая кислота может связываться не только с рецепторами простагландинов, но и с другими белками, вовлеченными в простагландиновый метаболизм: фосфолипазой A2, циклооксигеназой 2, простагландин-H2-синтазой, лейкотриен-A4-гидролазой. Отмечено структурное сходство между гопантеновой кислотой и нестероидным противовоспалительным средством индометацином. Авторы отмечают, что наличие противовоспалительного эффекта у нейропротектора, назначаемого длительными курсами, – безусловное преимущество препарата, поскольку позволяет избегать дополнительного назначения противовоспалительных препаратов в ряде случаев [8]. Воздействие гопантеновой кислоты на опиоидные рецепторы может рассматриваться как возможный механизм анальгетического действия и эффективности в лечении химической зависимости. Хемоинформационный анализ показал, что гопантеновая кислота может взаимодействовать с δ- и κ-опиодными рецепторами (является агонистом этих рецепторов) и μ-опиоидными рецепторами (вероятно, является антагонистом этих рецепторов). Гопантеновая кислота в 100 раз более селективна по отношению к κ- и δ-опиоидным рецепторам по сравнению с μ-рецепторами. Модуляция опиоидных рецепторов является важнейшим направлением фармакологии средств для снижения химической зависимости [8].

Фармакокинетика

Гопантомид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируется и выводится в неизменном виде в течение 48 ч: 67,5 % от принятой дозы – с мочой, 28,5 % – с калом. Отсутствие метаболизма в печени является важным преимуществом препарата, так как Гопантомид практически не вступает в лекарственные взаимодействия с другими препаратами и не влияет на их концентрацию в крови. Прежде всего, это имеет важное значение при комбинации Гопантомида с АЭП у пациентов с эпилепсией, так как большинство этих препаратов метаболизируются в печени и оказывают влияние на ферменты цитохрома P450 (индукция – карбамазепин, фенитоин, барбитураты и др.; ингибирование – вальпроат).

Гопантомид пролонгирует действие барбитуратов, в целом усиливает эффекты противосудорожных лекарственных средств, ноотропных препаратов и средств, стимулирующих центральную нервную систему. Действие гопантеновой кислоты усиливается в сочетании с глицином [6–8]. При этом применение Гопантомида позволяет в большей степени предотвратить побочные явления фенобарбитала, карбамазепина, нейролептиков [6, 7].

При приеме препарата гопантеновой кислоты с антидепрессантами также отмечено уменьшение побочных эффектов антидепрессантов (реже отмечались сонливость и головная боль) [5].

Гопантомид способен ингибировать реакции ацетилирования, связанные с механизмами инактивации местных анестетиков прокаина (новокаина), а также сульфаниламидов, в связи с чем достигается пролонгированное действие последних [7].

Лекарственная форма и дозирование

Гопантомид выпускается в таблетках, содержащих 250 или 500 мг действующего вещества (гопантенат кальция), а также в виде раствора для приема внутрь (во флаконах по 50 или 100 мл, в 1 мл содержится 100 мг гопантеновой кислоты). Наличие таблеток Гопантомида с более высокой дозой (500 мг в таблетке), по нашему мнению, удобно в лечении подростков и взрослых, так как позволяет уменьшить количество принимаемых таблеток. Наличие раствора для перорального применения также, по нашему мнению, удобно в лечении маленьких детей и в других случаях, когда имеются трудности приема препарата в таблетированной форме.

Препарат в таблетированной форме зарегистрирован для применения у детей старше 3 лет и взрослых. В младшем возрасте препарат применяется в форме сиропа для перорального приема.

В целом, препараты гопантеновой кислоты могут применяться для коррекции дисфункции центральной нервной системы в любом возрасте [31–33].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Гопантомид рекомендуют применять через 15–30 мин после еды [6, 7].

Разовая доза для взрослых составляет 250–1000 мг, для детей – 250–500 мг; суточная доза для взрослых – от 1500 до 3000 мг, для детей – от 750 до 3000 мг.

По данным разных авторов, рекомендованная суточная доза препаратов гопантеновой кислоты у детей составляет 25–50 мг/кг и подбирается индивидуально в зависимости от тяжести состояния и выраженности симптомов [12–18].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Гопантомид можно применять 3–4 раза в день. С учетом ноотропного действия препарата его прием предпочтительно проводить в утренние и дневные часы (до 17 ч) [6, 7].

С учетом нашего опыта применения гопантеновой кислоты у пациентов с эпилепсией мы считаем наиболее целесообразным применение препарата 2 раза в день в 1-й половине дня (утром и днем). Этого правила мы придерживаемся во всех случаях применения препаратов ноотропного ряда со стимулирующим действием, особенно у пациентов с эпилепсией.

Детям с синдромом гиперактивности с дефицитом внимания (СДВГ) Гопантомид также рекомендуется применять утром и днем, и в зависимости от массы тела пациента препарат назначают в средней терапевтической дозе 30 мг/кг/сут [12–18].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению при неврозоподобных состояниях у детей (тики, заикание) кратность приема Гопантомида в сутки может быть увеличена, и препарат рекомендуется принимать в дозе от 250 до 500 мг 3–6 раз в сутки [6, 7].

Рекомендуемая продолжительность курса Гопантомида в соответствии с инструкцией по медицинскому применению составляет от 1 до 4 мес (в ряде случаев до 6 мес – например, при эпилепсии в сочетании с когнитивными нарушениями, замедлением мыслительных процессов, в комбинации с АЭП). Перерыв между курсовыми приемами Гопантомида, как и для любого другого ноотропного средства, составляет от 3 до 6 мес [6, 7]. У пациентов с эпилепсией мы рекомендуем не комбинировать различные ноотропные препараты в рамках одного курса. По нашему опыту, в сочетании с регулярным применением АЭП у больного эпилепсией возможно проведение курса Гопантомида (не рекомендовано комбинировать с другими ноотропными препаратами, однако при необходимости возможно одновременное применение препарата аминофенилмасляной кислоты (Фенибут, производитель: АО «Усолье-Сибирский Химфармзавод», РФ)).

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению у детей с различной патологией нервной системы в зависимости от возраста Гопантомид рекомендуется в дозе 1000–3000 мг/сут. Рекомендуются наращивание дозы в течение 7–12 дней, прием в максимальной дозе на протяжении 15–40 дней и, в конце курса, постепенное снижение дозы до отмены гопантеновой кислоты в течение 7–8 дней [6, 7].

В соответствии с нашим опытом мы рекомендуем начинать прием с 250 мг утром с дальнейшим повышением дозы на 250 мг каждые 3–5–7 дней, отменять препарат можно при необходимости одномоментно или в 2–3 этапа с уменьшением дозы каждые 3–7 дней.

По нашему опыту, перерыв между курсовыми приемами гопантеновой кислоты, как и для любого другого ноотропного средства, может составлять от 1 до 3–6 мес. Через 3–6 мес возможно проведение повторного курса лечения Гопантомидом [7].

По мнению некоторых авторов, при необходимости продолжительность курсового лечения препаратом гопантеновой кислоты может достигать 12 мес [32, 33].

Эффективность Гопантомида в клинической практике

Препараты гопантеновой кислоты широко применяются в клинической практике при широком спектре заболеваний нервной системы. Как и большинство других препаратов, действующих на нервную систему, гопантеновая кислота и ее соли вначале применялись у взрослых и в дальнейшем, при получении многочисленных доказательств безопасности и эффективности у взрослых, стали широко применяться у детей.

Эффективность гопантеновой кислоты в качестве сопутствующей терапии в лечении эпилепсии. Эффективность и безопасность применения гопантеновой кислоты в качестве сопутствующего препарата при эпилепсии была показаны в исследованиях с участием взрослых и детей [2–4, 10–12, 23]. Гопантомид усиливает эффекты АЭП, пролонгирует действие барбитуратов и улучшает переносимость некоторых АЭП. Применение Гопантомида позволяет в большей степени предотвратить побочные явления фенобарбитала, карбамазепина, нейролептиков, что способствует улучшению переносимости антиэпилептической терапии у пациентов с эпилепсией [6, 7].

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению Гопантомид может применяться в комплексной терапии эпилепсии, в сочетании с АЭП, в следующей дозе: у взрослых – от 500 до 1000 мг 3 раза в сутки; у детей – от 250 до 500 мг 3–4 раза в сутки. Курс лечения может продолжаться до 6 мес. Возможно проведение повторных курсов с перерывом между курсами в 3–6 мес [7].

В.И. Гузева и соавт. (2007) применяли препарат гопантеновой кислоты в форме сиропа у 20 детей в возрасте от 3 лет до 4 лет 11 мес, страдающих эпилепсией в сочетании с когнитивными нарушениями и СДВГ. Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее применение структурированного опросника, тесты на внимание («лишний предмет»), на механическую память (запоминание 3–4 слов), на динамическую память (повторение 2 групп слов), цветовой тест Люшера (с 4 лет), а также ЭЭГ. После курса лечения препаратом гопантеновой кислоты в форме сиропа выявлено улучшение показателей внимания, механической и динамической памяти, снижение степени тревожности и повышение уровня компенсации по данным теста Люшера у детей с эпилепсией в сочетании с СДВГ. У большинства пациентов улучшились показатели фонового ритма ЭЭГ. Анализ результатов позволил сделать выводы о том, что препарат гопантеновой кислоты в форме сиропа эффективен в комплексной терапии у детей с эпилепсией, сочетающейся с когнитивными нарушениями и СДВГ. Авторы отметили безопасность и хорошую переносимость терапии препаратом гопантеновой кислоты у детей с эпилепсией [10].

С.В. Балканская и соавт. (2007, 2008) продемонстрировали целесообразность применения гопантеновой кислоты для улучшения психосоматического здоровья и качества жизни детей с роландической эпилепсией. В исследовании участвовал 21 ребенок (12 мальчиков и 9 девочек) в возрасте от 6 до 8 лет с роландической эпилепсией. Группу сравнения составили 28 практически здоровых детей младшего школьного возраста. Исследование проводилось на базе психоневрологического отделения НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. Уровень и структуру когнитивных расстройств оценивали с применением тестовых компьютерных систем «Психомат», «Бинатест», «Мнемотест»; всем детям проводилась ЭЭГ. Нейропсихологическое обследование с применением компьютерных систем выявило наличие умеренно выраженного парциального дефицита когнитивных функций у большинства обследованных. Только у 29 % детей не было отклонений от возрастной нормы (группа сравнения). В наибольшей степени у пациентов с роландической эпилепсией страдали функции, характеризующие качество аналитико-синтетических процессов: распределение внимания, кратковременная зрительная память, образное мышление, темпы психомоторной деятельности. Гопантеновая кислота применялась в дозе 30 мг/кг/сут (днем, в 2 приема), продолжительность курса составила 2 мес. Повторное обследование проводилось с интервалом в 3–4 мес. Продемонстрировано положительное влияние препарата гопантеновой кислоты на изученные показатели когнитивных функций. Установлена различная степень клинического эффекта ноотропной коррекции в изменении ведущих жалоб: снижение интенсивности головной боли – у 24 % детей, снижение утомляемости – у 43 %, улучшение сна – у 5 %, улучшение поведения – у 24 %, улучшение внимания – у 28,5 % детей. Исследование динамики психофизиологических функций продемонстрировало повышение качества процессов запоминания при исследовании объема кратковременной зрительной памяти (в режиме без ограничения экспозиции светового образа) – объем увеличился на 21,7 %; также отмечено улучшение уровня внимания (на 29 %). Анализ распределения и переключения внимания, характеризующих качество аналитико-синтетических процессов, по показателям перестройки стратегии принятия решения в условиях выбора выявил улучшение показателей на 26 % после курса приема препарата. Очевидно, что наибольшие затруднения для детей с роландической эпилепсией представляла трансформация зрительного образа в пространстве; в динамике продемонстрировано улучшение этого показателя до возрастной нормы у большинства детей после завершения курса приема гопантеновой кислоты [2–4].

Важно отметить, что препарат гопантеновой кислоты не усиливает эпилептическую активность на ЭЭГ, что предопределяет возможность его применения как в сопутствующей терапии при эпилепсии, так и у детей с нарушением речи и другими расстройствами, у которых отсутствуют эпилептические приступы, однако выявляется эпилептиформная активность по данным ЭЭГ (так называемые ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства (ДЭПД) состояния, когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и др.). Так, в исследованиях эффективности и переносимости препарата гопантеновой кислоты у детей с нарушением речи и эпилептиформной активностью по типу ДЭПД по данным ЭЭГ ни в одном случае не было зафиксировано отрицательной динамики по результатам ЭЭГ [11, 12].

В.И. Гузева и соавт. (2015) применяли препарат гопантеновой кислоты в дозе 20–30 мг/кг/сут у детей в возрасте от 4 до 7 лет с эпилепсией и речевыми нарушениями. Исследование функции речи проводилось до введения препарата гопантеновой кислоты и через 2 мес после начала его приема. Девятнадцать детей принимали препарат гопантеновой кислоты в форме сиропа, 21 ребенок – в форме таблеток (250 и 500 мг) на фоне терапии АЭП. По результатам этого исследования различная степень эффективности гопантеновой кислоты была доказана у 77,5 % детей с эпилепсией и такими нарушениями речи, как нарушение темпа речи, заикание, стертая форма дизартрии, общее недоразвитие речи легкой и средней степени тяжести. Важно отметить, что применение препарата гопантеновой кислоты не приводило к нарастанию индекса эпилептиформной активности, при этом отмечалось улучшение характеристик основного ритма: отмечалось улучшение показателей ЭЭГ в виде уменьшения диффузных изменений и задержки созревания базового ритма у 7,5 % детей, у 7,5 % детей результаты ЭЭГ стали соответствовать возрастной норме. Таким образом, наряду с эффективностью гопантеновой кислоты в коррекции речевых нарушений у детей с эпилепсией отмечены хорошая ее переносимость и положительная динамика по данным ЭЭГ. Осложнений от приема препарата и учащения эпилептических приступов не было выявлено [9].

Преимущество гопантеновой кислоты в лечении неврологических нарушений у детей. Преимущество гопантеновой кислоты в психоневрологии детского возраста обусловлено мягким седативным действием в определенном (часто индивидуальном) диапазоне доз и относительной редкостью гиперстимулирующего эффекта, повышением общего адаптационного потенциала с расширением диапазона адаптационных возможностей путем оптимизации соматовегетативных, когнитивных и эмоциональных составляющих психической деятельности [18].

Важным преимуществом является также наличие официальных показаний для применения в РФ в качестве препарата для лечения гиперкинетического расстройства, положительно воздействующего на избыточную двигательную активность, нарушение внимания, импульсивность и коморбидные состояния (энурез, заикание, тревожные расстройства) [34–36].

Наличие раствора для перорального применения Гопантомид, по нашему мнению, также является удобным в лечении маленьких детей и в других случаях, когда имеются трудности приема препарата в таблетированной форме.

Изначально основным показанием для применения гопантеновой кислоты у детей являлись расстройства мочеиспускания (с 1980 г.), что связано со способностью препарата индуцировать процессы торможения патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора. Данные показания (различные нейрогенные расстройства мочеиспускания, включая энурез) сохраняются в инструкции по применению препарата до настоящего времени. Однако впоследствии спектр патологии для использования препаратов гопантеновой кислоты значительно расширился [33].

С учетом опыта предыдущих исследований препаратов гопантеновой кислоты в настоящее время основные направления нейропедиатрии и основные виды патологии нервной системы, при которых может применяться Гопантомид, следующие:

– перинатальная неврология (перинатальное поражение нервной системы и его исходы, включая детский церебральный паралич);
– когнитивная неврология (задержка моторного развития, задержка речевого развития);
– эпилептология (эпилепсия с замедлением психических процессов в комплексной терапии с противосудорожными средствами);
– нейроурология (энурез, поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи);
– нейрореабилитация (последствия черепно-мозговых травм и нейроинфекций);

– нейропсихиатрия (невротические расстройства, нарушения поведения, СДВГ) и др. [6, 7, 33].

Однако в практике невролога основными сферами применения Гопантомида в настоящее время остаются применение в эпилептологии, в лечении задержки развития и коррекция когнитивных нарушений различной этиологии, невротических расстройств и при СДВГ.

Эффективность гопантеновой кислоты в лечении СДВГ. Эффективность гопантеновой кислоты в лечении СДВГ отмечена многими авторами [10, 13, 16–18, 22].

Эффективность гопантеновой кислоты у пациентов с СДВГ может объясняться ноотропным профилем действия, способствующим повышению психоэмоциональных ресурсов адаптации, а также модулирующим влиянием на избыточную двигательную активность и симптомы импульсивности, которые предположительно способствуют при длительно сохраняющихся и стойких проявлениях дезадаптации фиксации неадаптивных паттернов поведенческого реагирования. Таким образом, препарат гопантеновой кислоты может быть эффективен при СДВГ, в том числе в сочетании с сопутствующими (коморбидными) нарушениями, утяжеляющими клиническую картину в целом [22].

Н.Н. Заваденко и соавт. (2017, 2018) провели многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование применения препарата гопантеновой кислоты в фармакотерапии СДВГ у детей 6–12 лет [17, 18]. Препарат гопантеновой кислоты назначался в таблетках по 250 мг в терапевтической дозе 30 мг/кг массы тела ребенка, разделенной на 2 приема, терапия проводилась в течение 4 мес. При оценке состояния пациентов в динамике учитывались суммы баллов по шкале СДВГ-DSM–IV, по шкале общего клинического впечатления (CGI-ADHD-severity), функциональных нарушений (WFIRS-P), результаты выполнения корректурной пробы.

Подробный анализ промежуточных результатов этого исследования с участием 35 пациентов (18 получали гопантеновую кислоту (1-я группа) и 17 – плацебо (2-я группа)) показал, что за 4 мес терапии препаратом гопантеновой кислоты статистически значимо снижалась тяжесть проявлений СДВГ по шкале общего клинического впечатления (CGI-ADHD-S). Исходно тяжесть СДВГ оценивалась в диапазоне от 4 (умеренная) до 5 баллов (выраженная степень тяжести), но уже через 1 мес лечения препаратом гопантеновой кислоты – в диапазоне 2–3 балла (2 – минимальная, 3 – легкая), и оставалась в том же диапазоне через 2, 3 и 4 мес лечения. Одновременно эффективность препарата гопантеновой кислоты проявилась неуклонным ростом доли пациентов с положительным ответом на терапию (и уменьшением общего балла по шкале СДВГ-DSM–IV более чем на 25 %) с 44,4 % через 1 мес лечения до 66,7 % к окончанию 2-го месяца терапии и 72,2 % – после 3-го и 4-го месяцев. Значимый регресс основных симптомов СДВГ по шкале СДВГ-DSM–IV отмечался через 1 мес лечения и продолжался до 2–4 мес лечения, сопровождаясь уменьшением по сравнению с показателями до лечения (p <0,01) всех 3 оценок: общего балла, баллов по симптомам «Нарушения внимания» и «Гиперактивность – импульсивность». Кроме того, за 4 мес лечения препаратом гопантеновой кислоты в сравнении с плацебо снижалась выраженность функциональных нарушений по шкале WFIRS-P, особенно по разделам «Самооценка ребенка» и «Поведение, сопряженное с риском». Таким образом, получены достоверные данные о высокой терапевтической эффективности препарата гопантеновой кислоты при СДВГ. Отмечена хорошая переносимость терапии. Лечение препаратом гопантеновой кислоты в течение 4 мес в терапевтической дозе 30 мг/кг характеризовалось благоприятным профилем безопасности, который значимо не отличается от плацебо [17, 18].

Итоговый анализ результатов исследования (в целом в исследование было включено 85 детей с СДВГ, находящихся под амбулаторным наблюдением в 4 центрах, из них 45 детей получали препарат гопантеновой кислоты (1-я группа) и 44 – плацебо (2-я группа)) показал, что терапевтическая эффективность препарата гопантеновой кислоты при СДВГ у детей в сравнении с плацебо проявилась выраженной тенденцией к увеличению доли пациентов с положительной динамикой (уменьшением общего балла по шкале СДВГ-DSM–IV более чем на 25 %) к окончанию 3-го и 4-го месяцев терапии: ответ на терапию был достигнут у 66,7 и 68,9 % пациентов соответственно, тогда как в группе плацебо – только у 52,3 и 61,4 %. Также при лечении препаратом гопантеновой кислоты статистически значимо снижалась тяжесть заболевания по шкале общего клинического впечатления по сравнению с плацебо. Через 4 мес терапии по сравнению с плацебо препарат гопантеновой кислоты значимо уменьшал выраженность функциональных нарушений по 4 из 6 разделов шкалы WFIRS-P: «Семья», «Учеба и школа», «Самооценка ребенка» и «Поведение, сопряженное с риском». Также на фоне приема препарата гопантеновой кислоты отмечено улучшение у детей с СДВГ показателей поддерживаемого внимания в корректурной пробе (качество и скорость выполнения) в сравнении с плацебо.

При этом препарат имел благоприятный профиль безопасности и не отличался от плацебо по частоте нежелательных явлений [17, 18].

Существуют доказательства успешного применения гопантеновой кислоты в сочетании с атомоксетином при СДВГ у детей даже в тех случаях, когда атомоксетин в монотерапии был недостаточно эффективен.

Т.А. Куприянова и соавт. (2017) изучали эффективность препарата гопантеновой кислоты в дополнительной терапии СДВГ (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рубрика F90.1) у детей при недостаточной эффективности терапии атомоксетином. Авторы провели открытое пилотное нерандомизированное исследование с участием 24 детей (16 мальчиков и 8 девочек) в возрасте от 6 до 11 лет (средний возраст – 9,2 ± 2,8 года) с СДВГ, 18 из которых находились на амбулаторном лечении, 6 – в стационаре. Средняя длительность заболевания составила 3,1 ± 1,8 года. В исследование были включены дети с СДВГ, у которых отмечен недостаточный эффект от предыдущей терапии атомоксетином в адекватных дозах в течение не менее 3 мес. Оценка эффективности проводилась с использованием шкалы общего клинического впечатления (CGI) и адаптированных детских шкал оценки социального функционирования CGAS и CHIP-CE. При дополнительном введении препарата гопантеновой кислоты в сочетании с атомоксетином отмечено значимое уменьшение симптомов гиперактивности и повышение уровня социального функционирования и качества жизни. Если при начальной оценке СДВГ по критериям МКБ-10 выраженность клинических проявлений составляла в среднем 24,0 ± 3,6 балла, то через 1 мес терапии этот показатель составил 18,0 ± 3,1 балла, а к концу 2-го месяца – 15,0 ± 2,9 балла. Уровень социального функционирования по шкале CGAS при начальной оценке составил 41,2 ± 3,2 балла, через 1 мес терапии – 50,5 ± 3,1, а к концу 2-го месяца – 54,7 ± 2,8 балла. Оценка по шкале CGI на начальном этапе составила в среднем 3,8 ± 1,09 балла, что считали расстройством умеренной выраженности. Через 1 мес оценка в среднем составила 2,5 ± 0,17 балла, а через 2 мес – 1,9 ± 0,15, при этом значительное улучшение было отмечено почти у 70 % детей, менее выраженное улучшение – у 25 %, изменений не отмечалось у 5 % детей. К ним, как правило, относились дети более старшего возраста, 10–11 лет, находящиеся на стационарном лечении. СДВГ у них сочетался с выраженными коморбидными расстройствами (аффективные, тревожные, тики и т.п.). Кроме того, нарушения поведения у этих детей были более выраженными и резистентными к терапии. По шкале CHIP-CE наиболее существенные положительные изменения отмечены в доменах «достижения» (школьная успеваемость) – от 23,6 ± 4,2 до 34,7 ± 3,8 балла, «избегание риска» – 26,8 ± 2,9 до 37,8 ± 5,1 балла. Менее выраженные изменения произошли в доменах «сопротивляемость» («вовлеченность семьи») – от 22,7 ± 5,4 до 26,9 ± 3,6 балла, «комфорт» (эмоциональный комфорт) – от 21,8 ± 7,8 до 27,4 ± 2,7 балла, «удовлетворенность» – от 24,5 ± 8,3 до 29,8 ± 5,2 балла. Тем не менее положительные изменения были отмечены и в этих доменах. Качественные изменения, касающиеся не только достижения контроля над симптомами, но и повышения уровня социального функционирования и качества жизни детей, показывают эффективность гопантеновой кислоты у данной категории пациентов [22].

Эффективность гопантеновой кислоты в длительной терапии СДВГ. Симптомы СДВГ требуют продолжительного лечения. По мнению Н.Н. Заваденко и соавт. (2018), лечение СДВГ должно быть комплексным, включать как медикаментозное лечение, так и различные виды поведенческой, педагогической и нейропсихологической коррекции, семейную психотерапию. Одновременно лечение СДВГ должно быть достаточно продолжительным и, в соответствии с современной концепцией расширенного терапевтического подхода, ориентированным не только на редукцию основных симптомов СДВГ, но также на преодоление нарушений функционирования в разных сферах жизни пациента, улучшение его адаптационных возможностей и показателей качества жизни [18]. Как показало обследование группы детей с СДВГ, во время длительных курсов лечения гопантеновой кислотой для преодоления не только основных симптомов, но и нарушений адаптации и социально-психологического функционирования (улучшения самооценки, общения с окружающими и социальной активности) необходимы сроки лечения не менее 4–6 мес [13]. Таким образом, лекарственную терапию СДВГ целесообразно планировать на несколько месяцев вплоть до продолжительности всего учебного года [18]. Это связано с тем, что, в отличие от регресса основных симптомов СДВГ, для преодоления нарушений адаптации и социально-психологического функционирования необходимы более продолжительные сроки терапии. Значимое улучшение самооценки, общения с окружающими и социальной активности наблюдалось через 4 мес, улучшение показателей поведения и учебы в школе, базовых жизненных навыков наряду с существенным регрессом поведения, сопряженного с риском, – через 6 мес применения препарата гопантеновой кислоты [18].

По данным Н.Н. Заваденко и Н.Ю. Суворинова (2011), гопантеновая кислота может успешно применяться в длительной терапии СДВГ. При этом положительный эффект гопантеновой кислоты на основные симптомы СДВГ достигался через 2 мес, и положительное действие продолжало усиливаться через 4–6 мес лечения [16].

Эффективность гопантеновой кислоты в коррекции когнитивных нарушений у детей. В одном из первых исследований в клинической практике, посвященных коррекции когнитивных нарушений различной этиологии у детей с помощью препарата гопантеновой кислоты, О.И. Маслова и соавт. (2004) изучали эффективность применения гопантеновой кислоты в форме сиропа в лечении 59 детей в возрасте 7–8 лет с различными патологическими состояниями, сопровождающимися функциональными нарушениями когнитивных функций [25]. В исследование были включены дети с цефалгией, СДВГ, вегетососудистой дистонией, невротическими реакциями, проявлениями астенического синдрома на фоне высоких нагрузок в школе. Сироп гопантеновой кислоты был назначен в дозе 30–50 мг/кг/сут для 2-кратного орального приема, утром и днем, после еды. Проводилось обследование с использованием тестовой компьютерной системы «Психомат», проанализированы базовые параметры когнитивных функций до и после курса лечения препаратом гопантеновой кислоты. Продемонстрировано достоверно значимое положительное влияние препарата на изучаемые показатели. В том числе у детей с СДВГ на фоне приема сиропа гопантеновой кислоты улучшились: на 10–45 % – показатели психомоторной деятельности и зрительно-моторной координации; на 20–40 % – показатели кратковременной зрительной памяти; на 30 % – показатели распределения и переключения внимания – базовой функции аналитико-синтетических процессов. В целом, исследование О.И. Масловой и соавт. [2004] продемонстрировало эффективность гопантеновой кислоты в коррекции когнитивных нарушений у детей с СДВГ, с астеноневротическим синдромом и церебрастеническим синдромом вследствие черепно-мозговой травмы [25].

В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, выполненных на репрезентативных контингентах пациентов в различных клиниках, которые подтвердили эффективность препарата гопантеновой кислоты в коррекции когнитивных функций при различных патологиях у детей. Л.М. Кузенкова и соавт. (2007, 2008) продемонстрировали эффективность гопантеновой кислоты в коррекции когнитивных нарушений пациентов с энурезом [21], А.Ю. Томилова и соавт. (2007) – при аллергическом рините [37], а С.В. Балканская и соавт. (2008) – в комплексной терапии роландической эпилепсии [2–4]. По мнению О.И. Масловой (2006), препарат гопантеновой кислоты высоко эффективен для коррекции расстройств познавательной сферы у детей при повышенных учебных нагрузках в период учебного года [24].

Проводились исследования, подтверждающие улучшение восстановления после оперативного лечения на фоне применения гопантеновой кислоты у взрослых и детей [27, 29]. М.В. Пантелеева и соавт. (2017) отмечают эффективность препарата гопантеновой кислоты в коррекции послеоперационной когнитивной дисфункции у детей. По мнению авторов, препарат гопантеновой кислоты в этих случаях целесообразно вводить в дозе 40 мг/кг/сут в течение 1 мес после операции [29].

Эффективность гопантеновой кислоты при задержке речевого и психического развития у детей. Н.Н. Заваденко и Е.В. Козлова (2013) провели комплексное обследование 50 детей от 3 до 5 лет с расстройством развития экспрессивной речи (F80.1 по МКБ-10) и картиной общего недоразвития речи 1–2-го уровней. В рамках открытого контролируемого исследования дети с дисфазией развития были распределены в 2 группы, которые находились под наблюдением в течение 2 мес: 1-я группа – 30 детей (25 мальчиков, 5 девочек), получавших препарат гопантеновой кислоты; 2-я (контрольная) группа – 20 детей (15 мальчиков, 5 девочек), не получавших медикаментозной терапии. Препарат гопантеновой кислоты был назначен в форме сиропа в суточной дозе 500–600 мг (30–35 мг/кг) в течение двух месяцев в режиме монотерапии в 2 приема – утром (после завтрака) и днем (после дневного сна и полдника). Для снижения вероятности возникновения побочных эффектов проводили постепенное наращивание дозы в первые 7–10 дней приема. До начала курса лечения (день 0) и в конце курса (день 60) дети с дисфазией проходили неврологическое и психолого-логопедическое обследование. В группе пациентов, получивших курс лечения препаратом гопантеновой кислоты, достигнуто достоверное улучшение по всем исследуемым шкалам: экспрессивная, импрессивная речь и речевое внимание. В отличие от контрольной группы у детей, получавших препарат гопантеновой кислоты, было отмечено достоверное улучшение всех анализировавшихся показателей: наблюдалось значительное увеличение числа произносимых слов (активного словаря), среднего и максимального числа слогов в произносимых словах, количества фраз в разговорной речи, среднего и максимального числа слов во фразах. В контрольной группе было отмечено лишь нарастание объема активного словаря и количества фраз. Однако во время лечения препаратом гопантеновой кислоты эти показатели увеличились более чем в 3 раза, а в контрольной группе – только в 1,5 раза. Полученные результаты, по мнению авторов исследования, позволяют сделать вывод о значительном положительном влиянии ноотропных препаратов гопантеновой кислоты на состояние речи детей с дисфазией развития при общем недоразвитии речи 1–2-го уровней. Как показало анкетирование родителей пациентов, на фоне лечения препаратом гопантеновой кислоты отмечено достоверное уменьшение выраженности церебрастенических симптомов (утомляемости, эмоциональной неустойчивости, плаксивости, плохого аппетита, головных болей, трудностей засыпания, беспокойного поверхностного сна), психосоматических нарушений (беспричинных болей в животе и других частях тела, энуреза, парасомний), двигательной неловкости и трудностей мелкой моторики. Одновременно улучшались характеристики внимания, наблюдался регресс гиперактивности, эмоционально-волевых нарушений (поведения, не соответствующего возрасту, стеснительности, боязни не понравиться окружающим, чрезмерной обидчивости, невозможности постоять за себя, ощущения себя несчастным), проблем поведения, агрессивности и оппозиционного поведения. Напротив, в контрольной группе наблюдалось лишь некоторое уменьшение психосоматических нарушений и тревожности. Так как у детей с дисфазией развития нередко встречаются нарушение мелкой моторики, неуклюжесть, неловкость, плохая координация движений, авторы включали методики исследования двигательной сферы с балльной оценкой выполнения заданий на ходьбу по линии, удерживание равновесия, уровень формирования моторных навыков (прыжки, игра с мячом). Полученные данные совпадали с результатами анкетирования родителей пациентов и указывали на положительное влияние препарата гопантеновой кислоты на двигательную сферу детей с дисфазией развития, координацию движения и формирование моторных навыков.

Авторы отметили низкую частоту и незначительную выраженность побочных эффектов препарата гопантеновой кислоты [14].

Эффективность гопантеновой кислоты в коррекции речевых нарушений в сочетании с эпилептиформной активностью по морфологии ДЭПД по данным ЭЭГ у детей. Н.Н. Заваденко и соавт. (2014) рассматривали возможности терапевтической коррекции нарушений речи в сочетании с ДЭПД по данным ЭЭГ у детей. Авторы сделали акцент на категорию пациентов детского возраста, имеющих специфические расстройства развития речи или дисфазию развития. При данных нарушениях речь страдает уже на ранних этапах развития ребенка без предшествовавшего периода нормального развития, и их распространенность в детской популяции достигает 5–10 %. У пациентов с дисфазией развития описаны эпилептиформные изменения по данным ЭЭГ, в том числе так называемые ДЭПД, что находит объяснение в концепции врожденного нарушения созревания головного мозга, разработанной H. Doose и соавт. Согласно этой концепции, у некоторых пациентов имеется генетически детерминированное нарушение созревания головного мозга во внутриутробном периоде, которое является причиной комплекса патологических состояний: эпилептических приступов, паттернов по типу ДЭПД по данным ЭЭГ и нарушений развития, в частности дисфазии и аутистических расстройств. Появление по данным ЭЭГ эпилептиформной активности по типу ДЭПД наблюдается, как правило, в возрасте от 3 до 6 лет. При проведении ЭЭГ или ЭЭГ-мониторирования C. Duvelleroy-Hommet и соавт. (1995) выявили ДЭПД у 38 % из 24 детей с дисфазией развития, A. Picard (1998) – у 50 % из 52, L. Neuschlova и соавт. (2007) – у 39 % из 28 пациентов. По мнению Н.Н. Заваденко и соавт. (2014), для преодоления речевых нарушений детям с дисфазией развития показана комплексная терапия наряду с логопедической и психолого-педагогической коррекцией, включающая повторные курсы препаратов ноотропного ряда. При сочетании дисфазии развития с субклинической эпилептиформной активностью по данным ЭЭГ следует отдавать предпочтение ноотропным препаратам, которые не вызывают нарастания индекса эпилептиформной активности. Таким лекарственным средством является гопантеновая кислота, положительное действие этого препарата подтверждено не только при дисфазии развития у детей, но и в терапии речевых, когнитивных и поведенческих нарушений в группе пациентов с эпилепсией в возрасте 3–4 лет, среди которых ни в одном случае не было зафиксировано отрицательной динамики по данным ЭЭГ [10, 11, 12, 14].

Эффективность гопантеновой кислоты в лечении астенического синдрома у детей. Препараты гопантеновой кислоты могут быть эффективны в лечении астенического синдрома у взрослых и детей [20, 24, 38].

В одной из более ранних работ О.И. Масловой (2006) препарат гопантеновой кислоты был высоко эффективен для коррекции расстройств познавательной сферы у детей при повышенных учебных нагрузках в период учебного года [24].

По данным недавно проведенного исследования Л.С. Чутко и соавт. (2018), эти данные подтверждаются. Авторы изучали применение гопантеновой кислоты в лечении астенического синдрома (функциональной астении, повышенной утомляемости) у детей младшего школьного возраста. В исследование было включено 50 детей в возрасте от 7 до 9 лет с функциональной астенией. Контрольную группу составили 30 здоровых детей в возрасте 7–9 лет. Дети исследуемой группы принимали препарат гопантеновой кислоты в дозе 750 мг/сут в течение 4 нед. Для оценки динамики основных симптомов применялись субъективная шкала оценки астении (MFI-20), визуальная аналоговая шкала (10-балльный вариант), психофизиологический тест TOVA. Результаты исследования показали высокую эффективность гопантеновой кислоты (улучшение было получено в 72 % случаев). После лечения достоверно снижалась астеническая симптоматика, отмечалось улучшение внимания и времени реакции. Нежелательные явления (гипервозбудимость, трудности при засыпании) на фоне приема гопантеновой кислоты отмечались в 3 (6 %) случаях, носили умеренный характер, не стали причиной отказа от дальнейшей терапии и прошли после окончания лечебного курса. Авторы сделали вывод о том, что гопантеновая кислота является эффективным средством для лечения функциональной астении у детей [38].

По мнению исследователей, препарат гопантеновой кислоты может применяться в профилактической медицине, в качестве препарата **для профилактики формирования невротических расстройств**. Н.К. Сухотина и соавт. (2004) проводили исследования с участием детей, представляющих группу риска по формированию расстройств невротического круга. Авторы выявили снижение уровня ситуативной тревожности, особенно проявлявшейся в ситуации оценки их компетенции, было показано уменьшение эмоциональной лабильности, обидчивости, раздражительности детей, более ровный фон настроения [34–36].

Эффективность гопантеновой кислоты в лечении нейроинфекций у детей. Н.В. Скрипченко и соавт. (2019) отметили хороший эффект применения гопантеновой кислоты в комплексной терапии клещевого энцефалита у детей. В сочетании с этиотропной терапией пациенты всех групп получали гопантеновую кислоту в составе нейрометаболической терапии, которая также включала цитофлавин, холина альфосцерат, актовегин, нейровитамины [30].

Эффективность гопантеновой кислоты в лечении тиков у детей. В.П. Зыков отмечает эффективность гопантеновой кислоты в лечении тиков и синдрома Туретта. По мнению автора, у детей в возрасте 5–8 лет начальную терапию целесообразно начинать с гопантеновой кислоты в дозе 50 мг/кг/сут, с 2-кратным приемом в сутки, курсом 4–6 мес; после 1 мес приема наряду с регрессом тиков наблюдается снижение уровня тревожности и тяжести проявлений СДВГ [19].

Переносимость

Гопантомид в целом очень хорошо переносится и, как правило, побочных эффектов не вызывает.

В инструкции по применению указаны возможные побочные эффекты со стороны нервной системы, которые встречаются очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи): чрезмерное возбуждение, головная боль, головокружение, шум в голове, вялость, заторможенность, нарушения сна, сонливость. Однако анализ многочисленных исследований в клинической практике показал, что побочные эффекты, требующие отмены препаратов гопантеновой кислоты, фактически не встречаются в практике врача при приеме гопантеновой кислоты в терапевтических дозах.

По мнению авторов, постепенное наращивание дозы препарата гопантеновой кислоты в первые 7–10 дней лечения позволяет снизить риск развития побочных эффектов препарата гопантеновой кислоты [14].

Как показал опыт клинического применения, при приеме гопантеновой кислоты отсутствуют избыточная стимуляция, угнетение внимания, миорелаксация, синдром отмены и привыкание. Это позволяет применять гопантеновую кислоту длительными курсами у пациентов с различной сопутствующей патологией, а также в разных возрастных группах, включая как маленьких детей, так и пожилых пациентов [20, 28, 31].

Безопасность и хорошая переносимость гопантеновой кислоты у детей подтверждается в многочисленных исследованиях в клинической практике [11–18], в том числе при длительной терапии СДВГ [17], у детей с нарушением речи и эпилептиформной активностью по данным ЭЭГ [11, 12]. Например, результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования препарата гопантеновой кислоты в фармакотерапии СДВГ в средней дозе 30 мг/кг/сут продолжительностью 4 мес у детей 6–12 лет показали, что препарат имел благоприятный профиль безопасности и не отличался от плацебо по частоте нежелательных явлений [17].

В инструкции по применению Гопантомида указаны возможные аллергические реакции (ринит, конъюнктивит, кожные аллергические реакции), которые встречаются очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи).

В публикациях, основанных на данных клинической практики, лишь в крайне редких случаях сообщалось о возможности развития аллергических реакций при приеме препарата гопантеновой кислоты в форме сиропа у детей. При этом переход на прием гопантеновой кислоты в таблетках у этих пациентов приводил к прекращению аллергической реакции, и дети могли продолжить прием препарата [15].

Важно отметить, что препарат гопантеновой кислоты не усиливает эпилептическую активность по данным ЭЭГ, что предопределяет возможность его применения как в сопутствующей терапии при эпилепсии, так и у детей с нарушением речи и другими расстройствами, у которых отсутствуют эпилептические приступы, однако выявляется эпилептиформная активность по данным ЭЭГ [9, 10]. Так, в исследовании эффективности и переносимости препарата гопантеновой кислоты у детей с нарушением речи и эпилептиформной активностью по типу ДЭПД ни в одном случае не было зафиксировано отрицательной динамики по данным ЭЭГ [11, 12]. В исследованиях с участием детей с эпилепсией и нарушением речи не было отмечено случаев учащения приступов или ухудшения ЭЭГ, напротив, авторы отмечали улучшение характеристик основного ритма ЭЭГ [9].

При сочетании препарата гопантеновой кислоты с антидепрессантами также было отмечено значительное уменьшение побочных эффектов антидепрессантов (реже встречались сонливость и головная боль) [5].

Таким образом, в многочисленных исследованиях доказана эффективность гопантеновой кислоты при широком спектре заболеваний нервной системы у взрослых и детей, а также хорошая переносимость в различных возрастных группах препаратов гопантеновой кислоты, к которым относится Гопантомид. Гопантомид можно назвать эффективным и безопасным препаратом для взрослых и детей (в том числе раннего возраста), данный препарат может применяться при широком спектре заболеваний нервной системы, курсами от 1 до 6 мес; возможно проведение повторных и многократных курсов Гопантомида с перерывами от 3 до 6 мес. По результатам ранее проведенных исследований гопантеновой кислоты особенно много данных получено в пользу потенциальной эффективности Гопантомида при задержке речевого развития у детей, при СДВГ. Препараты гопантеновой кислоты также могут применяться у детей с задержкой развития и эпилепсией или эпилептиформной активностью по данным ЭЭГ при отсутствии риска ухудшения течения эпилепсии и повышения индекса эпилептиформной активности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yokoyama U., Iwatsubo K., Umemura M. et al. The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. Pharmacol Rev 2013;65(3):1010–52.
2. Балканская С.В., Кузенкова Л.М., Студеникин В.М., Маслова О.И. Роландическая эпилепсия у детей: коррекция когнитивных нарушений. Вопросы современной педиатрии 2008;7(5):34–8. [Balkanskaya S.V., Kuzenkova L.M., Studenikin V.M., Maslova O.I. Rolandic epilepsy in children: treatment of cognitive disorders. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2008;7(5):34–8. (In Russ.)].
3. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Когнитивные нарушения и их коррекция у детей с эпилепсией. Практика педиатра 2008;(3):24–7. [Balkanskaya S.V., Studenikin V.M., Kuzenkova L.M. et al. Cognitive disorders and their management in children with epilepsy. Praktika pediatra = Pediatrician's Practice 2008;(3):24–7. (In Russ.)].
4. Балканская С.В., Студеникин В.М., Кузенкова Л.М. и др. Ноотропные препараты в коррекции когнитивных функций у детей с эпилепсией. Вопросы современной педиатрии 2007;6(2):92–6. [Balkanskaya S.V., Studenikin V.M., Kuzenkova L.M. et al. Nootropics in the correction of cognitive functions in children with epilepsy. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2007;6(2):92–6. (In Russ.)].
5. Гехт А.Б., Канаева Л.С., Аведисова А.С. и др. Возможности применения рац-гопантеновой кислоты в комплексном лечении тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(11):45–57. [Gekht A.B., Kanaeva L.S., Avedisova A.S. et al. Utility of rac-hopantenic acid in comprehensive treatment of anxiety and depressive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(11):45–57. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201611611145-57.
6. Гопантеновая кислота. Справочник лекарств РЛС. М., 2014. [Hopantenic acid. Reference list of medicines. Moscow, 2014. (In Russ.)].
7. Гопантомид: инструкция по медицинскому применению. Справочник лекарственных средств Vidal. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/hopantomide/. [Hopantomide: medication package insert. Vidal Reference Guide of Medicines. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/hopantomide/. (In Russ.)].
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. и др. Нейротропные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства молекулы гопантеновой кислоты по данным хемоинформационного анализа. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2015;115(5–2):61–71. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A. et al. Neurotropic, anti-inflammatory, and antitumor properties of hopantenic acid according to the results of chemoinformatic analysis. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues 2015;115(5–2):61–71. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151155261-71.
9. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. и др. Исследование терапевтического влияния гопантеновой кислоты (Пантогама) у детей с эпилепсией и речевыми нарушениями. Педиатрия 2015;94(3):148–57. [Guzeva V.I., Guzeva V.V., Guzeva O.V. et al. Therapeutic effect of hopantenic acid (Pantogam) in children with epilepsy and speech disorders. Pediatriya = Pediatrics 2015;94(3):148–57. (In Russ.)].
10. Гузева В.И., Коростовцев Д.Д., Фомина М.Ю. и др. Опыт применения гопантеновой кислоты в сиропе у детей, больных эпилепсией с когнитивными нарушениями и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Вопросы современной педиатрии 2007;6(1):101–4. [Guzeva V.I., Korostovtsev D.D., Fomina M.Yu. et al. Experience in the use of hopantenic acid (syrup) in children with epilepsy, cognitive disorders, and attention deficit hyperactivity disorder. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2007;6(1):101–4. (In Russ.)].
11. Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., Щедеркина И.О. и др. Нарушения развития речи у детей и эпилептиформная активность на ЭЭГ. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2014;114(4–2):11–7. [Zavadenko N.N., Kozlova E.V., Shchederkina I.O. et al. Speech disorders in children and epileptiform activity on EEG. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues 2014;114(4–2):11–7. (In Russ.)].
12. Заваденко Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016;8(1):50–4. [Zavadenko N.N. Disorders of neuropsychiatric development in children with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2016;8(1):50–4. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2016.8.1.050-054.
13. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: современные принципы диагностики и лечения. Вопросы современной педиатрии 2014;13(4):48–53. [Zavadenko N.N. Attention deficit hyperactivity disorder: current principles of diagnosis and treatment. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2014;13(4):48–53. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1084.
14. Заваденко Н.Н., Козлова Е.В. Лекарственная терапия дисфазии развития у детей ноотропными препаратами. Вопросы практической педиатрии 2013;8(5):24–8. [Zavadenko N.N., Kozlova E.V. Nootropics for developmental dysphasia in children. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics 2013;8(5):24–8. (In Russ.)].
15. Заваденко Н.Н., Кувичинская А.В., Лебедева Т.В. и др. Нарушения формирования устной и письменной речи у детей. Возможности их медикаментозной

коррекции (методическое пособие для студентов и врачей). М., 2003. 60 с. [Zavadenko N.N., Kuvichinskaya A.V., Lebedeva T.V. et al. Spoken and written language disorders in children. Possibilities of pharmacological correction (methodological guide for students and doctors). Moscow, 2003. 60 p. (In Russ.)].
16. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: выбор оптимальной продолжительности лекарственной терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;111(10):28–32. [Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu. Attention deficit hyperactivity disorder: choosing the optimal duration of pharmacotherapy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;111(10):28–32. (In Russ.)].
17. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Вакула И.Н. и др. Фармакотерапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования гопантеновой кислоты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;117(5):39–45. [Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu., Vakula I.N. et al. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in children: results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of hopantenic acid. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;117(5):39–45. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20171175139-45.
18. Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., Заваденко А.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: эффективность фармакотерапии гопантеновой кислотой. Вопросы практической педиатрии 2018;13(2):11–8. [Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu., Zavadenko A.N. Attention deficit hyperactivity disorder in children: efficacy of pharmacotherapy with hopantenic acid. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics 2018;13(2):11–8. (In Russ.)].
19. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(5): 116–24. [Zykov V.P. Tics and Tourette syndrome in children. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2020;120(5):116–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2020120051116.
20. Канаева Л.С., Вазагаева Т.И., Ястребова В.В. Перспективны применения препарата Пантогам актив у больных с астеническими расстройствами. Психиатрия и психофармакотерапия 2009;11(6):34–9. [Kanaeva L.S., Vazagaeva T.I., Yastrebova V.V. Outlooks of therapy with Pantogam active in patients with asthenic disorders. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy 2009;11(6):34–9. (In Russ.)].
21. Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Пантогам в лечении неврологических заболеваний у детей. Практика педиатра 2007;(1):19–22. [Kuzenkova L.M., Maslova O.I. Pantogam in the treatment of neurological diseases in children. Praktika pediatra = Pediatrician's Practice 2007;(1):19–22. (In Russ.)].
22. Куприянова Т.А., Корень Е.В., Алабушева Н.Н. Стратегия повышения эффективности психофармакологического лечения гиперкинетического расстройства поведения с применением пантогама. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2017;117(11–2):75–9. [Kupriyanova T.A., Koren E.V., Alabusheva N.N. Strategy for improving the effectiveness of psychopharmacological treatment of hyperkinetic behavior disorder using pantogam. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues 2017;117(11–2): 75–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201711711275-79.
23. Маджидова Ё.Н., Солихзода А.А., Максудова Х.Н. Клинико-неврологические особенности у больных с фармакорезистентной эпилепсией и оптимизация терапии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(1):46–52. [Madzhidova E.N., Solikhzoda A.A., Maksudova Kh.N. Clinical and neurological characteristics of patients with drug-resistant epilepsy and optimization of therapy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(1):46–52. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333.2019.11.1.46-52.
24. Маслова О.И. Коррекция расстройств познавательной сферы у детей в период учебного года. Практика педиатра 2006;(9). [Maslova O.I. Correction of cognitive disorders in children during the school year. Praktika pediatra = Pediatrician's Practice 2006;(9). (In Russ.)].
25. Маслова О.И., Студеникин В.М., Балканская С.В., Кузенкова Л.М. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10 % (гопантеновая кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей. Вопросы современной педиатрии 2004;3(4):2–6. [Maslova O.I., Studenikin V.M., Balkanskaya S.V., Kuzenkova L.M. Efficacy of Pantogam syrup 10 % (hopantenic acid) in the management of cognitive disorders in children. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2004;3(4):2–6. (In Russ.)].
26. Маслова О.И., Шелковский В.И. Пантогам и детская психоневрология. В сб.: Пантогам. Двадцатилетний опыт применения в психоневрологии. М., 1998. С. 50–53. [Maslova O.I., Shelkovskiy V.I. Pantogam and pediatric psychoneurology. In: Pantogam. Twenty-year experience of its use in psychoneurological practice. Moscow, 1998. Pp. 50–53. (In Russ.)].
27. Медведев В.Э., Фролова В.И., Барсегян Т.В. Терапия непсихотических психических расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. Российская стоматология 2013;6(4): 15–25. [Medvedev V.E., Frolova V.I., Barsegyan T.V. Therapy of non-psychotic mental disorders in patients planning plastic surgery. Rossiyskaya stomatologiya = Russian Dentistry 2013;6(4):15–25. (In Russ.)].
28. Остроумова О.Д. Возможности D-, L-гопантеновой кислоты в лечении когнитивных и тревожных расстройств у больных с эссенциальной артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018;118(10):115–21. [Ostroumova O.D. Utility of D- and L-hopantenic acid in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with essential arterial hypertension. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2018;118(10):115–21. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2018118101115.
29. Пантелеева М.В., Борисова М.Н., Овезов А.М. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике педиатра. Практика педиатра 2017:23–8. [Panteleeva M.V., Borisova M.N., Ovezov A.M. et al. Postoperative cognitive dysfunction in clinical practice of a pediatrician. Praktika pediatra = Practice of the Pediatrician 2017:23–8. (In Russ.)].
30. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю. и др. Эффективность противовирусной терапии и серотерапии клещевого энцефалита у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски 2019;119(7–2):40–51. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu. et al. Efficacy of antiviral therapy and serotherapy of tick-borne encephalitis in children. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. Special issues 2019;119(7–2):40–51. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911907240.

31. Степанченко О.А. Пантогам – коррекция дисфункции ЦНС в любом возрасте. Медицинский вестник 2006;31(374):12. [Stepanchenko O.A. Pantogam: correction of CNS dysfunction at any age. Meditsinskiy vestnik = Medical Bulletin 2006;31(374):12. (In Russ.)].
32. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Балканская С.В. Применение гопантеновой кислоты в нейропедиатрии: 30-летний опыт применения и перспективы. Практика педиатра 2009;(3):47–51. [Studenikin V.M., Shelkovskiy V.I., Balkanskaya S.V. Use of hopantenic acid in neuropediatric practice: 30 years of experience and prospects. Praktika pediatra = Pediatrician's Practice 2009;(3):47–51. (In Russ.)].
33. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Турсунхужаева С.Ш. и др. Пантогам (гомопантеновая кислота): традиционные и новые области применения в детской неврологии. Практика педиатра 2010;5:22–5. [Studenikin V.M., Shelkovskiy V.I., Tursunkhuzhaeva S.Sh. et al. Pantogram (hopantenic acid): traditional and new applications in pediatric neurological practice. Praktika pediatra = Pediatrician's Practice 2010;5:22–5. (In Russ.)].
34. Сухотина Н.К., Крыжановская И.Л., Куприянова Т.А. Пантогам как средство профилактики пограничных расстройств у детей. Научно-практический журнал психиатрии, психологии, психотерапии и смежных дисциплин 2004;(2). [Sukhotina N.K., Kryzhanovskaya I.L., Kupriyanova T.A. Pantogam as a drug for preventing borderline disorders in children. Nauchno-prakticheskiy zhurnal psikhiatrii, psikhologii, psikhoterapii i smezhnykh distsiplin = Research and Practical Journal of Psychiatry, Psychology, Psychotherapy, and Related Disciplines 2004;(2). (In Russ.)].
35. Сухотина Н.К. Пантогам как средство лечения пограничных нервно-психических расстройств. Медицинский вестник 2006;11(14):1–4. [Sukhotina N.K. Pantogram as a treatment for borderline neuropsychiatric disorders. Meditsinskiy vestnik = Medical Bulletin 2006;11(14):1–4. (In Russ.)].
36. Сухотина Н.К., Коновалова В.В., Крыжановская И.Л., Куприянова Т.А. Эффективность пантогама при лечении гиперкинетических расстройств у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(12):24–8. [Sukhotina N.K., Konovalova V.V., Kryzhanovskaya I.L., Kupriyanova T.A. Efficacy of pantogam in the treatment of hyperkinetic disorders in children. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(12):24–8. (In Russ.)].
37. Томилова А.Ю., Намазова Л.С., Кузенкова Л.М. и др. Влияние комплексной терапии на качество жизни детей с аллергическим ринитом. Вопросы современной педиатрии 2007;4(2):67–71. [Tomilova A.Yu., Namazova L.S., Kuzenkova L.M. et al. Effect of comprehensive therapy on the quality of life of children with allergic rhinitis. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics 2007;4(2):67–71. (In Russ.)].
38. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Исследование эффективности применения гопантеновой кислоты в лечении утомления у детей младшего школьного возраста. Вопросы практической педиатрии 2018;13(3):62–5. [Chutko L.S., Surushkina S.Yu., Yakovenko E.A. et al. Efficacy of hopantenic acid in the treatment of fatigue in primary school children. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics 2018;13(3):62–5. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-61-65.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 01.12.2020. **Принята к публикации:** 20.12.2020.
Article received: 01.12.2020. **Accepted for publication:** 20.12.2020.

Исходы нейроинфекций и их предикторы

Е.А. Морозова[1], М.Л. Ертахова[2]

[1]Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Республика Татарстан, 420012 Казань, ул. Муштари, 11;
[2]БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики»; Удмуртская Республика, 426009 Ижевск, ул. Ленина, 79

***Контакты:** Елена Александровна Морозова ratner@bk.ru; Мария Львовна Ертахова ertahova@mail.ru*

Нейроинфекции, несмотря на успехи вакцинопрофилактики и терапии, остаются серьезной проблемой вследствие эпидемической угрозы, высокой летальности и остаточного инвалидизирующего и дезадаптирующего неврологического дефицита примерно у половины переболевших.
Цель работы – изучение современных публикаций, касающихся динамики инфекционного процесса в центральной нервной системе, и определение возможных предикторов исходов такого инфекционного процесса у детей.
Результаты подтвердили эффективность при нейроинфекциях социальной модификации с помощью вакцинации, алгоритмизации и повышения доступности медицинской помощи, приводящей к снижению летальности и заболеваемости вакциноконтролируемыми нейроинфекциями. Вместе с тем общая заболеваемость и обусловленный тяжестью осложнений и структурным острофазным дефектом постинфекционный неврологический дефицит в виде эпилепсии, двигательных, когнитивных и поведенческих нарушений остаются прежними.
Изучение динамики, исходов и оптимальной терапии нейроинфекций на всех этапах, включая отдаленный, необходимо для выработки оптимального протокола терапии и реабилитации детей, перенесших менингиты и энцефалиты, с целью снижения инвалидизации, связанной с заболеваниями нервной системы, и улучшения качества жизни пациентов.

***Ключевые слова:** нейроинфекции, отдаленные последствия, факторы риска, эпилепсия, социальная дезадаптация*

***Для цитирования:** Морозова Е.А., Ертахова М.Л. Исходы нейроинфекций и их предикторы. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):55–64.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-55-64

OUTCOMES OF NEUROINFECTIONS AND THEIR PREDICTORS

E.A. Morozova[1], M.L. Ertakhova[2]

[1]Chair of Children's Neurology, Kazan State Medical Academy; 11 Mushtary St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan;
[2]Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic; 79 Lenina St., Izhevsk 426009, Udmurt Republic

Despite the success of vaccine prophylaxis and therapy, neuroinfections remain a serious problem due to the epidemic threat, high mortality and residual disabling and maladaptive neurological deficits in half of the cases.
The aim of the literature review was to study modern publications concerning the dynamics of the infectious process in the central nervous system, the nature and predictors of its outcome in children.
The results confirmed the effectiveness of social modification with the help of vaccination, guidelines and increased availability of medical care, leading to a decrease in mortality and morbidity of vaccine-controlled neuroinfections. At the same time, the general morbidity and due to the severity of complications and structural acute phase defect post-infectious neurological deficit in the form of epilepsy, motor, cognitive and behavioral disorders remain the same.
The study of the outcomes of neuroinfections, their clinic and treatment at all stages, including the remote one, is necessary to develop an optimal protocol for the treatment and rehabilitation of children who have undergone meningitis and encephalitis in order to improve their quality of life.

***Key words:** neuroinfection, long-term effects, risk factors, epilepsy, social maladaptation*

***For citation:** Morozova E.A., Ertakhova M.L. Outcomes of neuroinfections and their predictors. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):55–64. (In Russ.).*

Нейроинфекциям принадлежит важная этиологическая роль в развитии большинства дефицитарных и функциональных патологических состояний нервной системы, особенно в детском возрасте. Неблагоприятные исходы в виде летальности и инвалидности развиваются в 15–50 % случаев [3, 31]. Однако механизмы формирования неврологической патологии и когнитивных расстройств изучены недостаточно. Исследование ближайших и отдаленных последствий нейроинфекций и их предикторов способствует оптимизации терапевтической тактики, снижению риска неблагоприятных исходов и улучшению качества жизни пациентов.

Медицинские медийные ресурсы ежемесячно публикуют не менее 500 работ, касающихся воспалительных процессов в центральной нервной системе (ЦНС). Но немногочисленные метаанализы указывают на множество трудностей в формулировке выводов [12, 13, 22, 33]. Одна из причин – идентичность клинической картины нейроинфекционного и аутоиммунного воспаления в ЦНС, приводящая к смешению когорт пациентов как на этапе оказания экстренной помощи, так и в катамнезе. Заболеваемость нейроинфекциями зависит от уровня экономического развития и географического положения региона, охвата вакцинопрофилактикой населения разного возраста и статуса лечебного учреждения. В странах с высоким уровнем дохода она ниже, а высокотехнологичная медицина доступнее, в странах с низким уровнем дохода – наоборот [20, 22].

Официальному статистическому учету подлежат только отдельные нозологические формы нейроинфекций в рамках обязательного эпидемиологического мониторинга (менингококковая инфекция (МИ), клещевой энцефалит (КЭ), энтеровирусный менингит (ЭМ), особо опасные инфекции с вероятным поражением нервной системы) или заболевания в структуре причин летальных исходов по рубрикам Международной классификации болезней [8]. По данным за 2018 г., заболеваемость (на 100 тыс. населения) в России находится в пределах естественных колебаний и составляет: ЭМ – 2,16 по всем возрастным группам и 10,06 – в возрасте до 14 лет; МИ – 0,7 и 2,51 соответственно; генерализованные формы менингококковой инфекции (ГМИ) – 0,51 и 1,76; КЭ – 1,17 и 0,69 [7].

Самой высокой частотой неблагоприятных исходов отличаются бактериальные гнойные менингиты (БГМ) и менингоэнцефалиты (МЭ) различной этиологии.

Несмотря на прогресс в диагностике, стратегиях антибактериальной и интенсивной терапии, БГМ ассоциируются с уровнем смертности 6–17 % в странах с высоким уровнем дохода, включая США и европейские страны. В развивающихся странах и регионах (например, в странах Африки к югу от Сахары) смертность пациентов с БГМ достигает 73 %. Среди выживших пациентов 25–63 % страдают от долговременных неврологических последствий, существенно влияющих на качество жизни. Высокие показатели заболеваемости, приближающиеся к 50 случаям на 100 тыс. населения, в развивающихся странах, где 1 из 250 детей в течение 1-го года жизни заболевает БГМ [6], послужили поводом для появления консорциума MenAfriNet, осуществляющего эпидемиологический контроль, вакцинацию и внедрение стандартов современной диагностики и лечения БГМ в 16 странах Африки.

К основным возбудителям БГМ относят *S. pneumoniae* (до 58 %), *N. meningitidis* (до 20 %), *H. influenzae* (до 7 %). В России в г. Санкт-Петербурге в 2012 г. заболеваемость менингитом гемофильной этиологии составила 0,13 на 100 тыс. населения, все случаи среди детей, 90 % – в возрасте до 2 лет; заболеваемость менингитом пневмококковой этиологии – 0,22 на 100 тыс. населения, 60 % переболевших составили дети, 40 % – пациенты старше 60 лет [9]. В США после введения в 1988 г. в календарь детских прививок вакцины против *H. influenzae* типа B (Hib) частота менингита Hib-этиологии среди детей в возрасте до 5 лет с лидирующих позиций снизилась на более чем 90 %, а общая заболеваемость БГМ – на 55 %. Однако показатель летальности остался стабильным: 15,7 % в 1988 г., 14,3 % в 2007 г. [35].

В Великобритании после введения вакцинации против МИ и пневмококковой инфекции в 2011 г. отмечено снижение заболеваемости МИ с пиковых значений 1999 г. 34,54 до 12,40 на 100 тыс. детей. Показатели заболеваемости пневмококковой инфекцией составили 2,03 против 4,45 на 100 тыс. детей при менингите и 1,12 против 2,81 на 100 тыс. детей при сепсисе [22]. Из отчета проекта MenAfriNet за 2015–2017 гг. по 5 странам, охваченным поливалентной вакцинацией, среднегодовые показатели заболеваемости *N. meningitidis, S. pneumoniae* и *H. influenzae* составили 7,5; 2,5 и 0,3 соответственно [26]. Вакцинация увеличила средний возраст пациента с БГМ с 15 мес в 1986 г. до 35 лет в настоящее время [13]. В 34–74 % случаев идентифицировать возбудителя не удается [23].

К неблагоприятным исходам БГМ относятся смерть и инвалидизирующие состояния. Высокий уровень смертности от БГМ, примерно 20 % по всем этиологиям и до 30 % при пневмококковом менингите (ПМ), увеличивается с возрастом. Только в 1 ретроспективном обсервационном исследовании при сравнении исходов 55 случаев острого ПМ в Центрально-Европейском госпитале в период с 2003 по 2015 г. с ранее опубликованным анализом 87 случаев в этой же больнице в период с 1984 по 2002 г. наблюдалось снижение смертности с 24,1 до 5,5 %. При этом доля внутричерепных осложнений оставалась прежней – они наблюдались у половины пациентов; 55 % выживших покинули клинику с неврологическим дефицитом [10].

Ретроспективные исследования исходов БГМ и их предикторов из разных стран очень неоднородны методологически, поэтому непригодны для метаанализов, но содержат сопоставимую информацию: за временной период около 5 лет удается пронаблюдать до 150 случаев БГМ у детей с катамнезом в среднем 12–24 мес [17, 33, 37]. Например, по данным C. Wang и соавт., острые внутричерепные осложнения диагностировались у 70 (53 %) детей с ПМ. Отдаленные последствия были представлены когнитивным и поведенческим дефицитом (13,6 %), речевыми нарушениями (12,9 %), нарушениями слуха (9,1 %), моторным дефицитом (9,8 %). Независимыми прогностическими факторами осложнений были признаны возраст <28 мес и более низкий уровень лейкоцитов в крови. К негативным предикторам летальности авторы отнесли возраст <28 мес, факт развития комы любой длительности и неадекватную стероидную терапию. На развитие неврологических осложнений влияли кома, септический шок при поступлении и более низкий уровень глюкозы в цереброспинальной жидкости [37].

B. Hoen и соавт. показали, что риск смерти был в 10 раз выше у пациентов с ПМ с оценкой по шкале комы Глазго <7 баллов, в 7 раз выше у пациентов старше 45 лет или с уровнем глюкозы в цереброспинальной жидкости <0,6 ммоль/л и в 4 раза выше у пациентов с сопутствующей пневмонией [17].

Метаанализ 868 случаев ГМИ выявил уровень смертности 8,4 %, уровень осложнений и частоту остаточных явлений 18 %. Наиболее частыми осложнениями были потеря слуха (5,4 %), рубцевание кожи (5,4 %), нарушение функции почек (2,6 %) и судороги (2,5 %). Причем в возрасте до 1 года судороги встречались чаще всего – в 29 % случаев, в группе от 1 до 4 лет – уже только в 10 % случаев, у детей старше 5 лет судороги не отмечались. Смертность независимо ассоциировалась с шоком, возрастом, госпитализацией в отделение интенсивной терапии. Достоверными предикторами негативного исхода явились факт наличия судорог в острейшем периоде заболевания, шок, тромбоцитопения, сливная геморрагическая сыпь, аномальное количество лейкоцитов и предшествующий прием антибиотиков [33].

Зависимость характера неотложных состояний, а в дальнейшем – исходов от этологии БГМ подтверждается данными ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России». При менингококковом менингите (ММ) частота неотложных состояний составила 21 %, при гемофильном менингите (ГМ) – 37 %, при ПМ – 52 % случаев. Доминирование при ПМ ургентных внутричерепных осложнений, а при ММ – септических [5] отражено на рис. 1.

Кроме вакцинопрофилактики, важнейшую роль в течении заболевания и исходах, прежде всего, неврологических, играют сроки госпитализации и установления

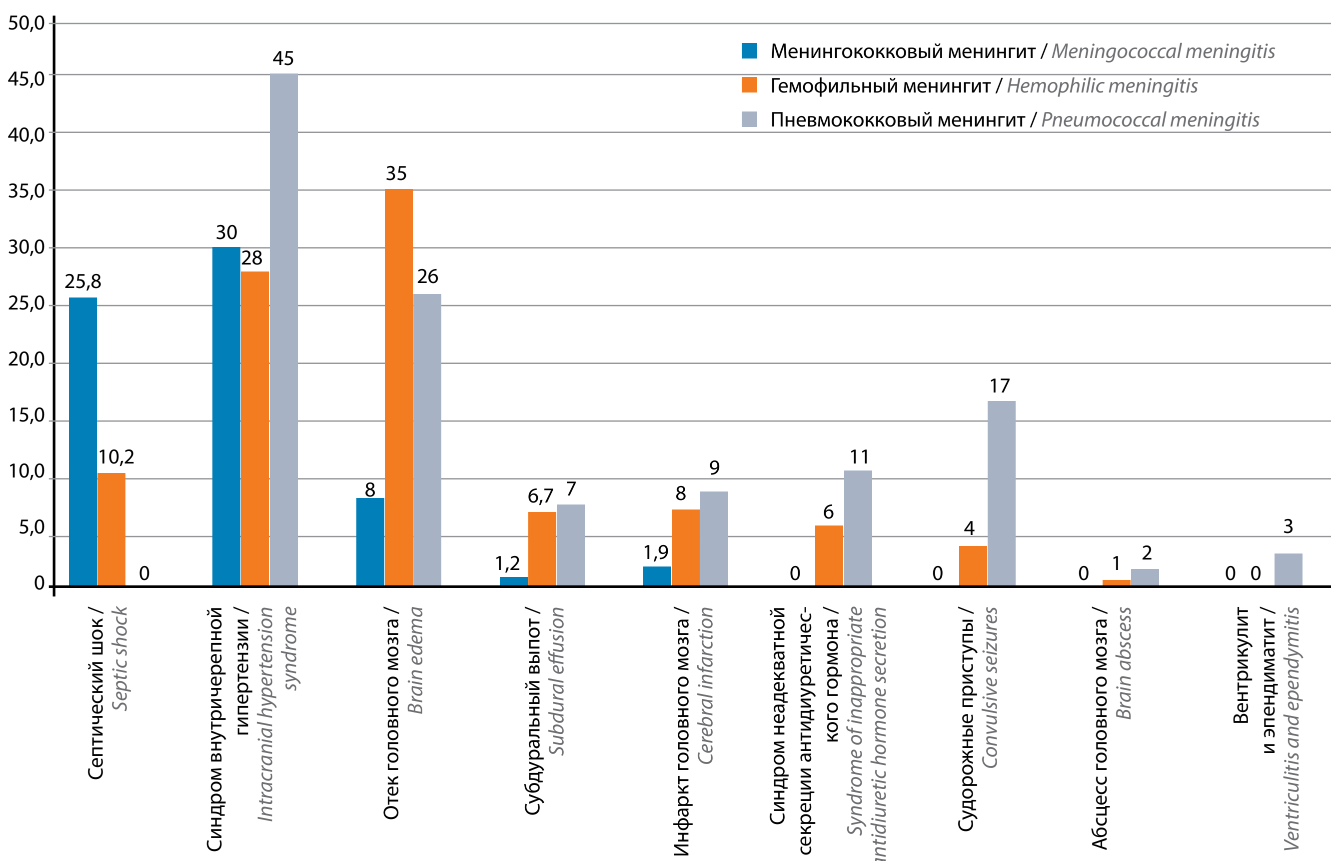


Рис. 1. *Частота неотложных состояний при бактериальных гнойных менингитах у детей, %*

Fig. 1. *Incidence of emergency conditions in children with bacterial purulent meningitis, %*

диагноза, а также время начала адекватной эмпирической антимикробной терапии. В соответствии с зарубежными рекомендациями на догоспитальный этап отводится 1 ч, на период от госпитализации до обязательной люмбальной пункции – 1 ч. Если при подозрении на БГМ госпитализация откладывается больше, чем на 1 ч, антибактериальные препараты вводятся на догоспитальном этапе, чаще с глюкокортикоидами, что является профилактикой развития ургентных осложнений [23]. Показания для проведения нейровизуализации до люмбальной пункции: очаговый неврологический дефицит, неконтролируемые судороги, шок IV степени, застойные явления на глазном дне (относительное), уровень сознания по шкале комы Глазго <12 баллов [37]. В 2009 г. шведские руководства по лечению менингита исключили измененный уровень сознания из показаний к нейровизуализации до люмбальной пункции. Сравнение ведения 400 пациентов до и 300 пациентов после внесения изменений выявило корреляцию начала антимикробной терапии на 1,2 ч раньше со снижением смертности (6,9 % против 11,7 %) и риска осложнений (38 % против 49 %) [16].

Несколько Кокрановских обзоров анализировали эффективность отдельных факторов неотложной терапии при БГМ. Эффективность глюкокортикоидов в очередной раз оценивалась по 4121 наблюдению в 25 исследованиях, проведенных до 2015 г. В странах с высоким уровнем дохода глюкокортикоиды снижали кратковременные неврологические последствия (с 21,6 до 17,9 %), значительную (с 9,3 до 6,0 %) и любую (с 19,0 до 13,8 %) потерю слуха, последнее особенно достоверно продемонстрировано в детской когорте с ГМ. Уровень смертности под влиянием глюкокортикоидов значимо не изменялся (17,8 % против 19,9 %). Не было положительного эффекта от терапии глюкокортикоидами в странах с низким уровнем дохода, что авторы объясняют более частой ВИЧ-позитивностью, поздним обращением за медицинской помощью, неадекватной антибактериальной терапией, в том числе бесконтрольной преморбидной, скрытой анемией, недоеданием [12]. Все применявшиеся при МИ антибиотики продемонстрировали эффективность, появление резистентности отмечалось по отношению к рифампицину [38]. При анализе 1500 наблюдений показано, что, по сравнению с плацебо, глицерин, вероятно, оказывает незначительное влияние или вообще не влияет на смертность при БГМ, может уменьшить нетрудоспособность, связанную с неврологическим дефицитом, оказывать незначительное влияние или вообще не влиять на судороги и может снизить риск последующей глухоты [36]. Коррекция дефицита жидкостей у детей с БГМ уменьшала риск развития спастических осложнений и судорог [21].

В трудных случаях для оптимизации дифференциальной диагностики БГМ с вирусным энцефалитом (ВЭ), эпилепсией или фебрильными судорогами (p <0,001), а также для оценки эффективности терапии и негативного прогноза рекомендуют использовать прокальцитонин, уровень С-реактивного белка, повышение концентраций в цереброспинальной жидкости интерлейкина 6 и 10, коррелирующие с тяжестью течения БГМ у детей [5, 19].

В ряде исследований показано, что изменения концентрации цитокинов и белка S100 неспецифичны, выявляются при повреждении гематоэнцефалического барьера любой этиологии (травма, нарушение кровообращения, инфекции). Определение антител к конкретным структурным и ферментным белкам ЦНС в отдаленном периоде коррелирует с конкретными дефицитарными неврологическими и психиатрическими синдромами, а не с этиологическими факторами, к ним приводящими [5, 14].

Энцефалит является редким, но тяжелым заболеванием с неврологической дисфункцией вследствие воспаления в паренхиме мозга. Зарегистрированная в мире заболеваемость энцефалитом различной этиологии колеблется от 0,7 до 12,6 на 100 тыс. взрослых и от 10,5 до 13,8 на 100 тыс. детей. За эрой снижения заболеваемости энцефалитом после введения вакцин против полиовируса и вируса кори за последние 10 лет число случаев заболевания у детей в США и Англии увеличивается в связи с распространением в популяции инфекционной и терапевтической иммуносупрессии, а также с улучшением качества нейровизуализации и, соответственно, диагностики. Показано, что смертность составляет около 12 % [19]. Основными повреждающими механизмами являются прямое воздействие на паренхиму мозга инфекционного возбудителя, чаще на серое вещество, и иммуноопосредованная реакция, преимущественно, белого вещества. Прямое или опосредованное воспаление в результате воздействия возбудителя на эндотелий приводит к церебральной ишемии и соответствующему спектру неврологических расстройств. Чаще встречается смешанный тип повреждения. До 60 % энцефалитов остаются этиологически не расшифрованными [24].

Вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го типа – наиболее частая причина спорадических заболеваний энцефалитом. В промышленно развитых странах на него приходится 10–15 % случаев с ежегодной заболеваемостью 1 случай на 250–500 тыс. человек и бимодальным возрастным распределением среди новорожденных и пожилых людей. Эпидемические энцефалиты связаны с трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями [13].

Определенные сложности и неоднозначную трактовку вызывают бактериальные энцефалиты. Трудно представить изолированное, тем более гнойное, воспаление оболочек мозга с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера без поражения ткани мозга. Поэтому в отсутствие биопсии или другого морфологического подтверждения (магнитно-резонансная томография (МРТ)) повреждения нейронов энцефалит диагностируется по появлению острого клинического неврологического дефицита в сочетании с лихорадочно-интоксикационным синдромом [20, 29].

Отдаленные последствия инфекционного энцефалита систематизированы в интернациональном метаанализе 16 исследований, проведенных до 2016 г., включавшем 1018 выживших в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст – 5 лет), средний период наблюдения составил 4 года 1,2 мес (диапазон – 1–12 лет) (см. таблицу).

Частота неполного восстановления при энцефалите выше, чем при БГМ, так как неврологический, в том числе двигательный, дефицит обусловлен первичным (нейротропность возбудителя) и вторичным (внутричерепные осложнения) структурным повреждением нейронов. Худшие исходы характерны для детей, перенесших герпетический энцефалит с отсроченным применением ацикловира, с оценкой по шкале комы Глазго <7 баллов и структурными изменениями по данным МРТ [20].

Для оценки двигательных нарушений авторы чаще применяли модифицированную шкалу Ранкина и опросник активности повседневной жизни (ADL). Значительное функциональное снижение определялось разницей до госпитализации и при выписке более чем в 2 балла [4, 29]. Последние десятилетия больше внимания уделяется балльной оценке самостоятельной жизнедеятельности и ее изменению в ходе реабилитации. Приоритет клинического описания неврологического дефицита принадлежит исследователям XX в. В XXI в. ученые публикуют клинические случаи, отличающиеся от общепризнанных. В единичных работах, посвященных экономической выгоде реабилитации

Метаанализ отдаленных последствий инфекционного энцефалита у детей
Meta-analysis of the long-term effects of infectious encephalitis in children

Отдаленное последствие Long-term effect	**Число работ** Number of studies	**Число пациентов с развившимися последствиями** Number of patients with developed complications	**Общее число пациентов** Total of followed up patients	**Доля пациентов с развитием последствий, % (95 % доверительный интервал)** Percentage of patients with sequelae, % (95 % confidence interval)
Летальные исходы после выписки из стационара Deaths after discharge from the hospital	8	18	584	2,7 (1,7–1,4)
Последствия, сопровождающиеся выраженным ограничением активности и взаимодействия с утратой независимости Consequences accompanied by a pronounced limitation of activity and participation with a loss of independence	6	33	520	6,7 (4,5–8,8)
Неполное восстановление Incomplete recovery	15	312	890	42 (31,6–53,1)
Двигательный дефицит Motor impairment	14	86	705	17 (10,0–26,0)
Судороги Seizure	10	52	566	10 (6,0–14,0)
Задержка развития Developmental delay	5	50	227	35 (10,0–65,0)
Отклонения в поведении Abnormal behaviour	7	61	329	18 (8,0–31,0)
Интеллектуальный дефицит (IQ ≤85) Intellectual deficit (IQ ≤85)	5	41	285	17,5 (4,3–37,1)
Интеллектуальный дефицит (IQ ≤70) Intellectual deficit (IQ ≤70)	6	33	302	12,5 (4,6–23,4)

***Примечание.** IQ – коэффициент интеллекта.*
***Note.** IQ – intelligence quotient.*

при нейроинфекциях, подчеркивается улучшение социального статуса у 57,8 % родителей переболевших с исходом в инвалидность детей. У части детей наблюдается улучшение на 1–3 балла по шкале Ранкина без изменения социального статуса [4].

До 50–60 % пациентов с острым энцефалитом страдают от судорог, часто переходящих в постинфекционную эпилепсию (ПЭ). В Западном Китае из 506 случаев ВЭ у детей в период с 2010 по 2014 г. в 1,5-летний период наблюдения ПЭ развилась у 58 (11,46 %) пациентов. Факторами риска в острый период были повторяющиеся судороги, выявление эпилептических приступов и иктальной эпилептиформной активности при видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге (ВЭМ), эпилептический статус и психические расстройства/расстройства поведения. У 40 (68,96 %) пациентов из 58 наступила ремиссия, из них 37 (92,5 %) детей применяли не более 2 антиэпилептических препаратов. У 24 (41,38 %) пациентов был выявлен инвалидизирующий неврологический дефицит, в том числе 20 (83,33 %) случаев умственного и психомоторного отставания, 3 (12,50 %) случая речевых расстройств, 1 (4,17 %) эпизод нарушения слуха, 3 (12,50 %) случая гемипареза, 3 (12,50 %) летальных исхода после выписки из стационара. Эпилептический статус в острой фазе сопровождался худшим прогнозом [18].

Важными предикторами неблагоприятных исходов были очаговый неврологический дефицит, судороги или эпилептический статус при поступлении, лейкопения, региональное замедление или непрерывные генерализованные дельта-волны на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и очаговая гиперинтенсивность паренхимы коры при МРТ (p <0,05). У детей с фокальными разрядами или непрерывными генерализованными дельта-волнами на ЭЭГ также отмечена более высокая частота нарушений по данным МРТ [18, 20].

В рамках ПЭ выделяют ранние приступы, возникающие в 40–50 % случаев во время острой стадии ВЭ, причем у детей чаще (61 %), чем у взрослых (37 %), и поздние эпилептические приступы, возникающие в периоды реконвалесценции и остаточных явлений. При ранних приступах риск развития последующего неспровоцированного эпилептического приступа выше в 22 раза, при ВЭ без ранних приступов этот риск выше в 10 раз по сравнению с популяцией. Большинство приступов развиваются в течение первых 5 лет после энцефалитного эпизода, хотя риск неспровоцированных пароксизмов остается повышенным в течение длительного периода – до 20 лет. Высокая частота судорог обусловлена поражением высокоэпилептогенной лобно-височной коры, так, судороги отмечались у 54 % детей с поражением коры по данным МРТ и только у 15 % детей без структурных нарушений [29].

Точная частота ранних приступов при ВЭ недооценена из-за слабых клинических проявлений судорог и недиагностированных бессудорожных приступов, в том числе со статусным течением, обнаруживаемых только при непрерывном ВЭМ. Благодаря ВЭМ удалось подтвердить преимущественно фокальный, хотя бы первоначально, характер пароксизмов [2, 18, 29]. В аналитических публикациях последних десятилетий не уделяется достаточного внимания кинематике и эволюции приступов при ПЭ за исключением epilepsia partalis continua (EPC) – варианта простого фокального эпилептического, чаще моторного, эпилептического статуса, впервые описанного Кожевниковым в 1894 г. EPC продолжает регистрироваться в единичных случаях КЭ, причем не только восточного, но и западного его варианта. Авторы чаще отмечают эффективность современных терапевтических тактик [29, 34].

В целом, ЭЭГ является информативным в плане мониторинга, но неспецифичным методом при ВЭ. Выявление при ЭЭГ в острую фазу стойких нозологически неспецифичных патологических очаговых и/или генерализованных эпилептиформных паттернов является прогностическим маркером неблагоприятных неврологических исходов, в том числе в отношении эпилепсии. ВПГ-энцефалит связан с характерными, но неспецифическими диффузными медленными волнами высокой амплитуды, пароксизмальной активностью в височной области и периодическими латерализованными эпилептиформными разрядами. Наиболее негативным влиянием на развитие резистентности при ПЭ обладает эпилептический статус в острую фазу ВЭ [18]. Кокрановский обзор, посвященный эффективности антиэпилептических препаратов в профилактике и лечении ПЭ и охвативший публикации за период с 1946 по 2016 г., показал отсутствие достаточных данных, подтверждающих или опровергающих целесообразность рутинного применения антиэпилептических препаратов для первичной или вторичной профилактики приступов при ВЭ [27].

В дополнение к нейрональным структурным повреждениям и атрофии вещества мозга с течением времени пациенты подвержены физическим последствиям судорог, неблагоприятным психосоциальным последствиям (повышенный риск депрессии/тревоги, профессиональные ограничения, неспособность управлять автомобилем), повышенному риску смертности и длительным неблагоприятным лекарственным эффектам [27].

Магнитно-резонансная томография является наиболее чувствительным методом оценки состояния пациентов с энцефалитом. Проведение МРТ является обязательным для всех пациентов с подозрением на энцефалит. При ВПГ-энцефалите изменения по данным компьютерной томографии выявляются у 25 % пациентов, а по данным МРТ – у 90 % пациентов; для таких случаев характерны отечные изменения в области орбитальных поверхностей лобных долей и медиальной коры височной доли [3]. Диффузные участки гиперинтенсивности в коре или в области таламусов могут вызывать подозрение на КЭ [28].

До 78 % пациентов, перенесших энцефалит, имеют нейропсихологические нарушения той или иной степени. Частота нарушения внимания, поведения и эмоций у выживших остается высокой в течение вплоть до 3 лет после острой фазы. Поэтому очень важны доступность нейропсихологической помощи и информированность пациентов и их родственников. Для оценки когнитивных функций в основном используется измененное телефонное интервью для когнитивного статуса TICS-M, при малочисленных описательных исследованиях применяется тест Векслера [14, 29].

Серозные менингиты (СМ) в современных условиях редко приводят к неблагоприятным исходам, так как в большинстве случаев являются самоограничивающимися состояниями, но они лидируют по частоте в структуре инфекционных заболеваний ЦНС, достигнув за последние 5 лет 32 % (а по некоторым данным, более 50 %). Ежегодно заболеваемость СМ в мире составляет 11–15 случаев на 100 тыс. населения в год, с эпидемическими подъемами [20]. Среди заболевших дети до 17 лет составляют 60–70 %, с преобладанием возрастной группы от 5–12 лет – до 44 %. Рис. 2 демонстрирует этиологическое доминирование энтеровирусов; не менее 16 % занимают СМ при природно-очаговых инфекциях [5].

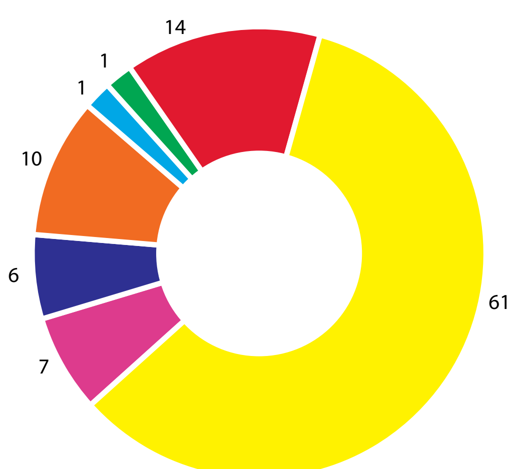


Рис. 2. *Этиологическая структура серозных менингитов по данным ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», %*

Fig. 2. *Etiological structure of serous meningitis (data of the Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency of Russia), %*

Согласно британским и европейским рекомендациям в настоящее время не существует методов лечения, доказавших свою эффективность в отношении большинства возбудителей вирусных менингитов. Показано, что некоторые противовирусные препараты могут быть полезными, но существуют потенциальные риски побочных эффектов лекарств и излишне длительной госпитализации. Если была начата антибиотикотерапия, ее следует прекратить после установления вирусной этиологии СМ и уделить приоритетное внимание ускорению выписки пациента из больницы [23].

В периоде реконвалесценции СМ в 40–85 % случаев у детей отмечается церебрастения, которая в 20–40 % случаев сохраняется в течение 6 мес, в 24 % случаев наблюдается снижение «оперативной памяти». Несмотря на клиническое выздоровление, на 15–20-е сутки у детей с СМ выявляются выраженный интратекальный цитокиновый дисбаланс в виде повышения уровней интерлейкина 8, интерферона гамма и в 70 % случаев – диффузные изменения в виде снижения функциональной активности мотонейронов и нейронов корковых проекционных зон соматосенсорной афферентации головного мозга по данным транскраниальной магнитной стимуляции и соматосенсорных вызванных потенциалов. Степень и продолжительность изменений коррелируют с частотой развития когнитивных и поведенческих дисфункций в периоде поздней реконвалесценции [5].

Серозные менингиты входят в клиническую картину природно-очаговых заболеваний, переносимых иксодовыми клещами: КЭ и клещевого боррелиоза. Последний составляет 82 % от клещевых инфекций у детей, в острой фазе представлен цефалгией у 42 % пациентов, в 37 % случаев – поражением лицевого нерва и СМ, в том числе сочетанным (синдром Баннварта). КЭ у детей выявляется в Дальневосточном федеральном округе – до 10,4 % случаев. Число очаговых и хронических форм остается почти постоянным – от 10 до 25 % от числа заболевших [5]. У 2/3 из 55 американских детей с неврологическими последствиями КЭ, перенесенного в 2004–2008 гг., через 2–5 лет выявлены остаточные явления в виде когнитивного дефицита, головной боли, усталости и раздражительности. Более 1/3 детей, по сообщениям родителей или учителей, испытывали сложности с поведением, мотивацией и рабочей памятью [15]. Результаты дублируются в исследованиях, проведенных на территории Швеции, Китая, России.

Фенотип синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в качестве ранних или отдаленных последствий КЭ, по данным O. Michaeli и соавт., выявлен у 50 % детей, что превышает популяционный уровень в 5–7 раз. Во избежание гипердиагностики синдром дефицита внимания с гиперактивностью необходимо дифференцировать от церебрастении, стрессовой ситуационной реакции, особенностей характера и воспитания. Структурные изменения головного мозга, период реконвалесценции, когнитивный и неврологический дефицит исключают синдром дефицита внимания с гиперактивностью как самостоятельный диагноз [1, 15, 25].

Катамнестические исследования нейроинфекций по прошествии более 10 лет после острого периода единичны. В общенациональном популяционном когортном исследовании с использованием национальных датских реестров в период 1980–2008 гг. изучался уровень образования и экономической самостоятельности у взрослых, перенесших нейроинфекции в детском возрасте. ПМ, ГМ и ВПГ-энцефалит, перенесенные в детстве, были связаны с более низким уровнем образования и экономической самостоятельности, значительным сокращением социальной занятости и повышением потребности в пенсии по инвалидности во взрослой жизни, для перенесших ММ и СМ более низкий уровень образования был связан с социально-экономическим положением семьи [32].

Канадские ученые предприняли попытку обзора реабилитационных мероприятий после нейроинфекций. Из 12 737 отобранных источников в обзор было включено 20 исследований, все с размером выборки <25 пациентов. Для смягчения последствий инфекционного энцефалита применялись различные вмешательства, в том числе с использованием когнитивной терапии (9 исследований), поведенческой терапии (5 исследований), физиотерапии (2 исследования) или 2 или более методов лечения (4 исследования). Из-за их клинической и методологической неоднородности метаанализ не проводился [11].

Собственно оценка качества жизни пациентов с использованием валидированных методик становится популярной в последние годы, но данные в педиатрической практике ограничены. В британском исследовании качества жизни взрослых и детей не менее чем через 6 мес после энцефалита выявлено отрицательное влияние на качество жизни низких показателей по шкале исходов Глазго и неустановленной этиологии энцефалита в сравнении с аутоиммунным, особенно в детской когорте [30].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Исследования, посвященные неврологическим исходам нейроинфекций у детей, в настоящее время немногочисленны и разнородны, и проведение таких исследований чрезвычайно актуально для разработки единого мультидисциплинарного стандарта и профилактики инвалидности.
2. Заболеваемость нейроинфекциями динамична вследствие влияния антропогенных (социально-экономический уровень развития, вакцинация, санитарно-гигиеническая грамотность, состояние иммунореактивности) и природных (климат и генетическая изменчивость возбудителей) факторов. Не существует единых стандартов и закономерностей в отношении пациентов с обсуждаемой патологией.
3. Неблагоприятный (летальный) исход нейроинфекций обусловлен быстрым развитием жизнеугрожающих осложнений общеинфекционного характера (инфекционно-токсический шок, дыхательная недостаточность) и церебральных (отек головного мозга с дислокацией, внутричерепная гипертензия, эпилептический статус). Ранняя этиологическая диагностика и четкий алгоритм неотложных лечебных мероприятий в условиях доступности медицинской помощи улучшают прогноз.
4. Высокая частота ПЭ обусловлена поражением высокоэпилептогенной лобно-височной коры, судороги отмечаются более чем у половины (54 %) детей с поражением коры, выявляемым по данным МРТ. До 60 % детей с острым энцефалитом и от 5 до 29 % с гнойными менингитами, с максимальной частотой в возрасте до 1 года, страдают от судорог, переходящих в ПЭ более чем в 60 % случаев. При ВЭ риск ПЭ в 10 раз выше популяционного даже в отсутствие ранних приступов, при ранних приступах риск развития ПЭ выше в 22 раза, и он остается повышенным до 20 лет.
5. Развитие отдаленных последствий нейроинфекций, в том числе неврологического дефицита, эпилепсии, социальной дезадаптации, определяется нозологической формой, осложненным течением, выявляемыми в раннем периоде судорогами и изменениями по данным МРТ и ЭЭГ в виде стойких нозологически неспецифичных патологических очаговых и/или генерализованных эпилептиформных паттернов, адекватностью восстановительного лечения. Риск развития фенотипа синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в исходе нейроинфекций выше популяционного; симптомокомплекс может как быть самостоятельной нозологической единицей, так и сопутствовать более тяжелым последствиям поражения структуры мозга, требуя индивидуальной тактики лечения. Поэтому изучение ранних и отдаленных клинических и социальных исходов способствует выработке оптимальной терапевтической и реабилитационной стратегии, улучшающей качество жизни детей, перенесших нейроинфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А., Морозова Е.А., Ратнер Ф.Л. и др. Особенности течения эпилепсии и когнитивные расстройства у детей с перинатальной патологией мозга. Психическое здоровье 2017;15(1):29–37. [Karlov V.A., Morozova E.A., Ratner F.L. et al. Peculiarities of epilepsy and cognitive disorders in children with perinatal pathology of the brain. Psikhicheskoe zdorovye = Mental Health 2017;15(1):29–37. (In Russ.)].
2. Морозова Е.А., Сергеева Р.Р., Морозов Д.В. Предикторы развития неонатальных судорог у детей с перинатальной патологией мозга. Практическая медицина 2019;7(17):117–20. [Morozova E.A., Sergeeva R.R., Morozov D.V. Predictors of neonatal seizures development in children with perinatal brain pathology. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2019;7(17):117–20. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-117-120.
3. Самойлова И.Г. Медицинская реабилитация детей, перенесших нейроинфекции: организационные подходы. Журнал инфектологии 2017;9(1):104–6. [Samoilova I.G. Medical rehabilitation of children after neuroinfections: organizational approaches. Zhurnal infektologii = Journal Infectology 2017;9(1):104–6. (In Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732.
4. Самойлова И.Г. Экономическая эффективность реабилитации детей после нейроинфекций. Вятский медицинский вестник 2019;(1):64–6. [Samoilova I.G. Economic efficiency of rehabilitation of children after neuroinfection. Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatskiy Medical Annals 2019;(1):64–6. (In Russ.)].
5. Скрипченко Н.В., Иванова М.В., Вильниц А.А. и др. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016;(4):9–22. [Skripchenko N.V., Ivanova M.V., Vilnits A.A. et al. Neuroinfections in children: Tendencies and prospects. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2016;(4):9–22. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065.
6. Соловей Н.В., Карпов И.А., Давыдов А.В. и др. Диагностика, терапия и профилактика внебольничного бактериального менингита: обзор практических рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2017;19(2):102–15. [Solovey N.V., Karpov I.A., Davydov A.V. et al. Diagnosis treatment and prophylaxis of community-acquired bacterial meningitis: the review of the guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2017;19(2):102–15. (In Russ.)].
7. Форма № 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях». 2018 г. Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru. [Form No. 1 of Rospotrebnadzor "Information on infectious and parasitic diseases". 2018. Available at: https://www.rospotrebnadzor.ru. (In Russ.)].
8. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии патогенеза и диагностики. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. 583 с. Tsinzerling V.A., Chukhlovina M.L. Infectious lesions of the nervous system: etiology, pathogenesis, and diagnosis. Saint Petersburg, ELBI-SPb, 2011. 583 p. (In Russ.)].
9. Чхинджерия И.Г. Заболеваемость менингококковой инфекцией и бактериальными гнойными менингитами в г. Санкт-Петербурге в 2018 г. Отчет Управления Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу, 2018 г. [Chkhinjeriya I.G. The incidence of meningococcal infection and bacterial purulent meningitis in St. Petersburg in 2018. Report Office of Rospotrebnadzor in the city of St. Petersburg, 2018. (In Russ.)].
10. Buchholz G., Koedel U., Pfister H.W. et al. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. Crit Care 2016;20(1):312. DOI: 10.1186/s13054-016-1498-8.
11. Christie S., Chan V., Mollayeva T. et al. Systematic review of rehabilitation intervention outcomes of adult and pediatric patients with infectious encephalitis. BMJ 2018;8(5):e015928. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015928.
12. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015(9):CD004405. DOI: 10.1002/14651858.CD004405.pub5.
13. Dorsett M., Liang S. Diagnosis and treatment of central nervous system infections in the emergency department. Emerg Med Clin North Am 2016;34(4):917–42. DOI: 10.1016/j.emc.2016.06.013.
14. Ellul M., Solomon T. Acute encephalitis – diagnosis and management. Clinical Med London 2018;18(2):155–9. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-155.
15. Fowler A., Forsman L., Eriksson M. et al. Tick-borne encephalitis carries a high risk of incomplete recovery in children. J Pediatr 2013;163(2):555–60. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.037.
16. Glimaker M., Sjölin J., Akesson S. et al. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: A Prospective National Cohort Study Evaluating Different Guidelines. Clin Infect Dis 2018;66(3):321–8. DOI: 10.1093/cid/cix806.
17. Hoen B., Viel J.F., Gérard A. et al. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors. Eur J Med 1993;2(1):28–32.
18. Huang L., Yu D., Luo R. et al. Risk factors and prognosis of secondary epilepsy in children with viral encephalitis. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2017;48(2):257–62.
19. Iro M.A., Sadarangani M., Goldacre R. 30-year trends in admission rates for encephalitis in children in England and effect of improved diagnostics and measles-mumps-rubella vaccination: a population-based observational study. Lancet Infect Dis 2017;17(4):422–30. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30114-7.
20. Khandaker G., Jung J., Britton P. Long-term outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and meta-analysis. Dev Med Child Neurol 2016;58(11):1108–15. DOI: 10.1111/dmcn.13197.
21. Maconochie I.K., Bhaumik S. Fluid therapy for acute bacterial meningitis (review). Cochrane Database Syst Rev 2016;2016(11):CD004786. DOI: 10.1002/14651858.CD004786.pub5.
22. Martin N.G., Sadarangani M., Pollard A.J. et al. Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based observational study. Lancet Infect Dis 2014;14:397–405. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70027-1.
23. McGill F., Heyderman R.S., Michael B.D. et al. The UK joint specialist society's guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. J Infect 2016;72(4):405–38. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.01.007.
24. Messacar K., Fischer M., Dominguez S.R. et al. Encephalitis in US Children. Infect Dis Clin North Am 2018;32(1):145–62. DOI: 10.1016/j.idc.2017.10.007.

25. Michaeli O., Kassis I., Shachor-Meyouhas Y. Long-term motor and cognitive outcome of acute encephalitis. Pediatrics 2014;133(3):e546–52. DOI: 10.1542/peds.2013-3010.
26. Novak R.T., Moïsi J.C., Tall H. et al. Country Data for Action: The MenAfriNet Experience in Strengthening Meningitis Surveillance in Africa. J Infect Dis 2019;31:137–9. DOI: 10.1093/infdis/jiz347.
27. Pandey S., Rathore C., Michael B.D. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures in viral encephalitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;22(5). DOI: 0.1002/14651858.CD010247.pub2.
28. Pichler A., Sellner J., Harutyunyan G. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis. J Neurol Sci 2017;375:266–9. DOI:10.1016/j.jns.2017.02.003.
29. Pillai S.C., Mohammad S.S., Hacohen Y. et al. Post encephalitic epilepsy and drug-resistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors. Epilepsia 2016;57(1):7–11. DOI: 10.1111/epi.13253.
30. Ramanuj P.P., Granerød J., Davies N.W.S. Quality of life and associated socio-clinical factors after encephalitis in children and adults in England: a population-based, prospective cohort study. PLoS One 2014;9(7):e103496. DOI: 10.1371/journal.pone.0103496.
31. Rao S., Elkon B., Flett K. et al. Long-term outcomes and risk factors associated with acute encephalitis in children. J Pediatric Infect Dis Soc 2017;6(1):20–7. DOI: 10.1093/jpids/piv075.
32. Roed C., Sørensen H.T., Rothman K.J. Employment and disability pension after central nervous system infections in adults. Am J Epidemiol 2015;181(10):789–98. DOI: 10.1093/aje/kwu359.
33. Sadarangani M., Scheifele D.W., Halperin S.A. Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2015;60(8):27–35. DOI: 10.1093/cid/civ0287.
34. Stragapede L., Dinoto A., Cheli M., Manganotti P. Epilepsia partialis continua following a Western variant tick-borne encephalitis. J Neurovirol 2018;24(6):773–5. DOI: 10.1007/s13365-018-0671-z.
35. Thigpen M.C., Whitney C.G., Messonnier N.E. et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. N Engl J Med 2011;364(21):2016–25. DOI: 10.1056/NEJMoa1005384.
36. Wall E.C.B., Ajdukiewicz K.M.B., Bergman H. et al. Osmotic therapies added to antibiotics for acute bacterial meningitis (review). Cochrane Database Syst Rev 2018;2018(2):CD008806. DOI: 10.1002/14651858.CD008806.pub3.
37. Wang C., Xu H., Deng J. et al. Prognostic factors in pediatric pneumococcal meningitis patients in mainland China: a retrospective multicenter study. Infect Drug Resist 2019;12:1501–12. DOI: 10.2147/IDR.S193671.
38. Zalmanovici Trestioreanu A., Fraser A., Gafter-Gvili A. et al. Antibiotics for preventing meningococcal infections (review). Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(10):CD004785. DOI: 10.1002/14651858.CD004785.pub5.

ORCID авторов / **ORCID of authors**
М.Л. Ертахова / M.L. Ertakhova: https://orcid.org/0000-0001-8959-8907

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.04.2020. **Принята к публикации:** 19.10.2020.
Article received: 20.04.2020. **Accepted for publication:** 19.10.2020.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 15 / VOL. 15 3–4 2020

Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность

П.Л. Соколов[1], Н.В. Чебаненко[2], В.П. Зыков[2], И.В. Канивец[2, 3], А.Г. Притыко[1], П.А. Романов[1]

[1]ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
[3]ООО «Геномед»; Россия, 115093 Москва, Подольское шоссе, 8

***Контакты:** Наталья Владимировна Чебаненко nataqwe@yandex.ru*

В обзоре представлен анализ 73 полнотекстовых статей, источником которых были базы Medline, OMIM, NCBI, Pubmed, Scopus, eLibrary.ru. Рассмотрены и проанализированы данные исследований основных патогенетических механизмов формирования фенотипа церебральных параличей (ЦП): несбалансированных хромосомных аномалий, однонуклеотидных структурных вариантов в ядерном и митохондриальном геноме полиморфизмов, ассоциированных с развитием фенотипа ЦП. Подробно рассмотрены эпигенетические влияния на геном, а также влияния генома на механизмы эпигеномного регулирования. Приведены данные о генетической детерминированности сопутствующей патологии и реактивности на лечебные тактики.

Детальное изучение использованных материалов позволило авторам прийти к следующим заключениям:

1) *в патогенез фенотипа ЦП включено большое количество генов, детерминирующих нарушения клеточного метаболизма, нейроонтогенеза, устойчивость мозга к гипоксии и др.;*
2) *вовлечению в патогенез ЦП подвержены в том числе гены, аномалии которых формируют описанную синдромальную патологию;*
3) *разнонаправленность и широта воздействия пула генов с исходом в синдромологически отчетливую конкретную картину ЦП позволяют предложить концепцию нейротропного генома;*
4) *механизмы вовлечения известного на настоящий момент ассоциированного с ЦП пула генов могут быть различными – от несбалансированных хромосомных аномалий до нарушения регуляции геномно-эпигеномных взаимодействий;*
5) *различные группы генов могут дифференцированно влиять на формирование отдельных синдромов в общей картине фенотипа ЦП;*
6) *имеются данные, указывающие на генетическую детерминированность склонности к контрактурообразованию, фармакореактивности на препараты, снижающие мышечный тонус, реактивности на абилитационное воздействие;*
7) *геномно-эпигеномные взаимовлияния, в норме обеспечивающие максимальную эффективность адаптации организма к условиям окружающей среды, при патологии увеличивают вероятность возникновения регуляторных поломок, которые, затрагивая компетентные гены, приводят к формированию фенотипа ЦП;*
8) *разделение фенотипов ЦП по принципу генетической детерминированности и исключение из диагноза ЦП генетически детерминированных случаев развития фенотипа некорректно.*

В качестве причины увеличения частоты встречаемости ЦП выделяются 2 группы антропогенных влияний на рост числа мутаций и иных генных аномалий, выявляемых de novo в процессе исследований: 1) антропогенное воздействие на окружающую среду, увеличивающее количество аномалий генома de novo; 2) антропогенное (в том числе ятрогенное) воздействие посредством технологий, направленных на сохранение жизни, жизнеспособности и репродуктивной способности носителей аномалий генома, приводящее к фиксации этих аномалий в геноме популяции.

Сформулирован парадокс, согласно которому при наличии технологий, способных сохранять жизнь носителям аномального генома, технологии коррекции генома in vivo только начинают вводиться в практику. На основании этого делается вывод о необходимости активизации поисков воздействия на геном и эпигеном как единственно возможных вариантов снижения частоты развития ЦП за счет активного предупреждения на пренатальном этапе и эффективной коррекции формирующегося фенотипа.

***Ключевые слова:** церебральный паралич детский, генетика церебральных параличей, эпигенетика церебральных параличей, патогенез церебральных параличей*

***Для цитирования:** Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П. и др. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):65–77.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77

CONGENITAL CEREBRAL PALSY: GENETIC CAUSE AND NOSOLOGICAL INTEGRITY

P.L. Sokolov[1], N.V. Chebanenko[2], V.P. Zykov[2], I.V. Kanivets[2,3], A.G. Prityko[1]

[1]*V.F. Voyno-Yasenetskiy Research and Practical Center of Specialized Care for Children, Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;*

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

[3]*Genomed LLC; 8 Podolskoe shosse, Moscow 115093, Russia*

The review provides an analysis of 73 full-text articles, the source of which was the Medline, OMIM, NCBI, Pubmed, Scopus, eLibrary.ru databases. The data of studies of the main pathogenetic mechanisms of the formation of the cerebral palsy (CP) phenotype, such as chromosomal aberrations, copy number variations, single nucleotide polymorphisms, associated with the development of the CP phenotype, are reviewed and analyzed. Epigenetic effects on the genome, as well as the effects of the genome on the mechanisms of epigenomic regulation, are examined in detail. The data on the genetic determinism of concomitant pathology and reactivity to therapeutic tactics are presented.

Based on the study of data from numerous studies, the authors draw the following conclusions:

1) *the pathogenesis of the phenotype of CP includes a large number of genes that determine violations of cellular metabolism, neuroontogenesis, brain resistance to hypoxia, etc;*
2) *genes whose abnormalities form a syndromic pathology are involved in the pathogenesis of CP;*
3) *the multidirectionality and breadth of the effects of the gene pool with the outcome in a syndrome-specific distinctive picture of the CP allows us to propose the concept of a neurotropic genome;*
4) *the mechanisms of gene involvement can vary from aberrations to epigenetic imbalances;*
5) *different groups of genes can differentially influence the formation of individual syndromes in the phenotype of CP;*
6) *there are data indicating a genetic determinism of the tendency to contracture, pharmacoreactivity to drugs that reduce muscle tone, reactivity to habilitation effects;*
7) *genomic-epigenomic interactions normally ensure the body's adaptation to environmental conditions, and with pathology, they increase the likelihood of regulatory breakdowns that lead to the formation of a CP phenotype;*
8) *the exclusion from the diagnosis of CP of genetically determined cases of phenotype development is incorrect.*

The authors present two anthropogenic reasons for the increase in the frequency of occurrence of de novo identified gene abnormalities: 1) anthropogenic impact on the environment, increasing the number of anomalies of the genome de novo; 2) iatrogenic effects of technologies for preserving life, vitality and reproductive ability of carriers of genomic anomalies. This effect leads to the fixation of anomalies in the genome of the population.

A paradox is formulated, according to which, in the presence of technologies capable of preserving the life of carriers of genomic anomalies, in vivo technologies for genome correction are only just beginning to be put into practice. Based on this, it is concluded that it is necessary to intensify the development of methods for prenatal diagnosis and gene therapy of CP.

Key words: *cerebral palsy, genetics of cerebral palsy, epigenetics of cerebral palsy, the pathogenesis of cerebral palsy*

For citation: *Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Zykov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):65–77. (In Russ.).*

Введение

Проблематика врожденных церебральных параличей (ЦП) в течение многих лет не теряет актуальности. С ростом наших познаний не только в клинических, но и в базисных дисциплинах значимость ее возрастает. Определяется это бурным прогрессом в изучении патогенетических механизмов, а также перспективностью разработок по генной терапии у пациентов с ЦП.

В 60 % случаев развитие ЦП определяется такими вполне понятными факторами, как недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение мозга, внутриутробная инфекция, перинатальный инсульт.

В качестве наиболее значимого этиологического фактора рассматривается глубокая недоношенность (22–25 нед гестационного возраста).

В данном случае вопросы предупреждения развития патологии лежат в клинической сфере [6]. Однако в 30–40 % случаев выявить этиологический фактор развития ЦП не представляется возможным, что определяет многолетний интерес к исследованию генетических аспектов генеза данной патологии [15].

Более того, по мнению A.H. MacLennan и соавт., «этот общий миф (миф о негенетической природе) сдерживает исследование причинно-следственной связи в развитии врожденных церебральных параличей» [37]. До недавнего времени лишь 1–2 % врожденных ЦП (в основном семейных) связывались с мутациями. Сейчас же бурное развитие методов ДНК-диагностики позволило выявить генетическую детерминированность в более широком диапазоне [37].

В настоящее время все большее число исследований выявляет возможные варианты генетических нарушений в семьях с ЦП, а также в отдельных спорадических случаях. Секвенирование следующего поколения помогает клиницистам в постановке конкретных молекулярных диагнозов, предоставляя в будущем возможности для индивидуального лечения и принятия обоснованных репродуктивных решений [61].

Последние достижения в области секвенирования РНК позволили описывать и анализировать транскрипты. Крупные консорциумы, такие как Проект 1000 геномов и Проект ENCODE (ENCyclopedia Of DNA

Elements), создают все более и более обширные карты генома. Интеграция данных о генетических вариациях и обширная аннотация функциональных геномных элементов, а также способность измерять глобальную транскрипцию позволяют проанализировать влияние генетических вариантов на экспрессию генов. Интеграция данных о вариативности генома и идущее широким фронтом описание его функциональных элементов, а также появившиеся возможности по оценке глобальной транскрипции позволяют понять влияние генетической вариативности на экспрессию генов [19].

Несомненность участия в патогенезе ЦП генетических механизмов подтверждается широкими популяционными когортными исследованиями. Так, при анализе данных 2 036 741 норвежца, 3649 из которых имели диагноз ЦП, выявлено, что риск развития ЦП в близнецовой паре при наличии заболевания у одного из близнецов составлял 15,6. В семьях с больным ребенком риск рождения ребенка с ЦП увеличивался в 9,2 раза. При изучении II линии родства показатели риска были не столь значимыми (в 1,5 раза). Еще более убедительными полученные данные становились при исключении из когорты случаев преждевременных родов [58].

A. Moreno-De-Luca и соавт. еще в 2012 г. приводили «несколько доказательств участия генетических факторов в патогенезе церебральных параличей» [47]:

1) наличие подтвержденных случаев связи генных мутаций с развитием фенотипа ЦП;
2) более высокая частота встречаемости врожденных аномалий у лиц с ЦП (11–32 %) по сравнению со средними показателями в популяции (2–3 %) – 64,65;
3) более высокий риск развития фенотипа ЦП в монозиготных парах близнецов;
4) более высокий (примерно в 2,5 раза) риск развития ЦП при рождении детей в кровнородственных браках – 69,70;
5) синдромальная идентичность семейных случаев ЦП;
6) описание в некоторых случаях ЦП эффекта отцовского возраста, предполагающего более высокую вероятность развития геномных нарушений.

К написанию данного обзора нас побудило большое количество накопленных за последние годы данных о вариантах и механизмах влияния генетических факторов на формирование врожденных ЦП, а также не прекращающиеся в научном сообществе дискуссии о возможности классификации как детский ЦП случаев с явной генетической детерминированностью.

Цель настоящей **работы** – упорядочение и классификация накопленных за последние 5 лет данных по анализу участия генетических механизмов в патогенезе врожденных ЦП и выявление наиболее перспективных с научной и практической точек зрения векторов дальнейших исследований.

Основные направления поиска и правомочность включения в нозологическую группу церебральных параличей генетически детерминированных случаев

В настоящее время поиск генетических механизмов в патогенезе врожденных ЦП ведется по нескольким направлениям: выявление несбаласированных хромосомных аномалий, в том числе вариаций числа копий ДНК (copy number variations, CNV), поиск структурных однонуклеотидных вариантов (single nucleotide variants, SNV), ассоциированных с развитием фенотипа ЦП. Также все большее внимание исследователей в последние годы привлекают эпигенетические механизмы (прежде всего метилирование) и их участие в формировании клинической картины.

Бурный рост данных о генетической природе врожденных ЦП вызвал и по сей день не прекращающуюся дискуссию о правомочности применения термина «детский церебральный паралич» при формулировании диагноза в генетически детерминированных и определяемых метаболическими расстройствами случаях заболевания [47].

«Связь развития церебральных параличей с наследственными факторами выявляет растущее количество генетических исследований. Последние достижения в секвенировании следующего поколения позволяют получить упорядоченные знания о человеческом геноме достаточно быстро и не столь затратно, как ранее. Вполне вероятно, что будут выявлены новые гены, ассоциированные с развитием церебральных параличей, поскольку все больше исследователей и клиницистов используют этот подход к изучению случаев заболевания с неявными причинами. С ростом наших знаний об основных патофизиологических механизмах развития церебральных параличей растет и вероятность разработки геномно-управляемых методов лечения данной патологии» [47].

Позиция авторов приведенных исследований вполне понятна: ЦП составляют определенную нозологическую группу, исследование патогенеза которой продолжается, в том числе, в генетическом направлении. Иными словами, генетическая детерминированность не предполагает исключения диагноза ЦП.

Есть, однако, и другие взгляды на данную проблему. Y. Takezawa и соавт. в работе “Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy” вводят термин «маскирующееся под церебральный паралич заболевание», подразумевая под этим генетически детерминированные случаи поражения центральной нервной системы. В качестве параметров исключения они предложили доношенность и отсутствие специфических изменений по данным магнитно-резонансной томографии. Проведя фильтрацию по этим признакам, они получили патогенные/вероятные патогенные варианты-кандидаты в 9 (52,9 %) из 17 случаев в 8 генах: *CTNNB1, CYP2U1, SPAST, GNAO1, CACNA1A, AMPD2,* *STXBP1* и *SCN2A*. Пять из этих вариантов были идентифицированы ранее, остальные – *de novo*. В выводе авторы указывают на неправомочность постановки диагноза ЦП при условии его генетической детерминированности [56].

Часто исследователями применяется такой методический прием, как исключение из когорты пациентов, имеющих в анамнезе воздействие несомненных патогенетических факторов, прежде всего в перинатальном периоде. V. Zouvelou и соавт. провели ретроспективный анализ клинических, нейрорадиологических, биохимических и молекулярных данных составленной таким образом выборки из 47 пациентов (авторы также определили их как «пациентов, маскирующих детский ЦП»). По результатам молекулярной диагностики, которой были охвачены 23 пациента, были выявлены 5 генов – *ATL1, SPAST, KIF5A, RTN2, REEP1* – спастической параплегии у пациентов с ведущим спастическим синдромом, гены *HPRT1, TH, QDPR, DDC* при дистонической (гиперкинетической) форме, *ADCY5* и *NIKX2-1* – при наличии хореических гиперкинезов, *CANA1A* при атактической (атонически-астатической), а также *SPG, PDHA1, NIKX2-1, AT, SLC2A1* и *SPR* при картине смешанной формы заболевания. Авторы также указывают на то, что в 14 случаях установление этиологического диагноза позволило провести этиотропное лечение [73].

Аналогичной позиции придерживаются R.W. Lee и соавт., приводящие примеры случаев у детей с дискинетическими, спастическими и атаксическими фенотипами, среди которых были пациенты с нарушениями генома [29].

Действительно, объем данных о генетической природе ЦП стремительно увеличивается в последние годы. Для внесения ясности в вопрос о нозологической форме необходимо иметь четкие представления, в том числе, о ее природе – т.е. этиологии и патогенезе. Следуя позиции Y. Takezawa и соавт., с целью диагностической чистоты следует выделить все формы с доказанной генетической природой в отдельные нозологические группы. Однако для описания нозологической формы необходимо соответствие по таким критериям, как описание достаточного числа случаев, доказанность и постоянство генотипа, достаточное постоянство фенотипических проявлений и т.д. Мы же на настоящий момент имеем постоянно нарастающий объем данных многочисленных исследований, направленных, прежде всего, на поиск корреляций или ассоциаций – определенного фенотипа с определенным генотипом. В качестве результатов исследователи приводят большое число мутаций *de novo*, описанных в единичных случаях, ассоциированных с фенотипом ЦП полиморфизмов, вариаций числа копий. Постоянно растет объем данных об эпигенетических влияниях на формирование фенотипа ЦП.

Более соответствует таким обстоятельствам точка зрения A.H. MacLennan и соавт., согласно которой «все не прогрессирующие постоянные нарушения движения и осанки, связанные с нарушениями, возникающими в развивающемся мозге плода и младенца, могут быть описаны как церебральный паралич. Это определение церебрального паралича не должно быть изменено независимо от причины. Причины включают стабильность, полезность и точность регистров церебрального паралича, прямой доступ к услугам, финансовую и социальную поддержку, специально предлагаемую семьям с церебральным параличом, и понимание сообществом клинического диагноза. Другие нарушения развития нервной системы, например, эпилепсия, не изменили диагноз при обнаружении геномных причин. Клинический диагноз церебрального паралича должен сохраниться, если это потребует соответствующих генетических исследований, и может быть впоследствии классифицирован по этиологии» [36].

Генетическая детерминированность фенотипа церебрального паралича и формирующих его синдромов

Ассоциированные с фенотипом ЦП мутации могут находиться как в генах, известных своей связью с формированием фенотипа заболевания, так и в генах с неизвестной клинической значимостью. Высокая эффективность поиска определяется технологиями секвенирования и биоинформатического анализа. С методической точки зрения исследовательский поиск происходит по схеме изучения геномных находок у пациентов со сформировавшимся фенотипом детского ЦП.

G. McMichael и соавт. еще в 2014 г. представили по результатам анализа CNV несколько потенциально патогенных мутаций:

- 8 мутаций, наследуемых от клинически здоровой матери: делеция 751 Кб, включая *FSCB*, дупликация 1,5 Мб 7q21.13, дупликация 534 Кб 15q11.2, дупликация 446 Кб, включая *CTNND2*, дупликация 219 Кб, включая *MCPH1*, дупликация 169 Кб 22q13.33, дупликация *MC2R* размером 64 Кб и делеция в 135 п. н. *SLC06A1*;
- 3 мутации, наследуемые от клинически здорового отца: делеция 12p12.2-p12.1 размером 386 Кб, дупликация 234 Кб 10q26.13 и делеция 4 Кб *COPS3*;
- 3 мутации, механизм наследования для которых определить не удалось: делеция 157 п. н. *ACOX1*, дупликация 693 Кб 17q25.3 и дупликация 265 Кб *DAAM1* [44].

При полноэкзомном секвенировании 183 случаев ЦП исследователи идентифицировали 61 мутацию *de novo* в 43 из 98 трио. Десять мутаций *de novo* были зафиксированы в 3 ранее идентифицированных как ассоциированные с ЦП генах (*TUBA1A* (n = 2), *SCN8A* (*n* = 1) и *KDM5C* (*n* = 1)) и в 6 новых генах-кандидатах (*AGAP1, JHDM1D, MAST1, NAA35, RFX2* и *WIPI2*) – последние были определены как потенциально патогенные. Кроме того, идентифицированы 4 потенциально патогенных варианта в 2 генах *L1CAM* и *PAK3* и в 2 новых кандидатных генах *CD99L2* и *TENM1*. В целом, потенциально ассоциированные с ЦП гены определены в 14 % случаев, причем половина из них выявлены *de novo*. Из выявленных генов 8 (*TUBA1A, ABLIM2, SCN8A, MAST1, UPF3B, L1CAM, EPHA1, PAK3*) принимают участие в навигации аксонов при спрутинге, 3 (*SIPA1L1, SLITRK2, IL1RAPL1*) участвуют в белковых внутрисинаптических взаимодействиях и 2 (*MAOB, ADCY3*) участвуют непосредственно в синаптической передаче [43].

При исследованиях, выполненных по такому же дизайну, выявлены следующие аномалии, ассоциированные с формированием фенотипа ЦП:

- мутации 6 генов с вариациями *GAD1, KANK1, AP4M1, AP4E1, AP4B1* и *AP4S1* (ассоциированы с менделевскими формами наследования) [47];
- унаследованная от матери микродупликация 7q21.13, захватывающая гены *ZNF804B, MGC26647, STEAPl*, и микродупликация 14q23.1, захватывающая ген *DAAM1* с неопределенной клинической значимостью [44];
- ассоциированность гена *AP4B1* с ЦП [67];
- мутации в *AP4M1* [63];
- мутации гена *GAD1* (ассоциированные с развитием смешанных форм ЦП) [34];
- гомозиготная мутация p. G367D в гене *ADD3*, влияющем на гамма-аддукцию;
- мутация гена *BTD*, ассоциированная с формированием атактического синдрома [21, 24];
- гетерозиготность по 2 независимым мутациям в гене белка С (*PROC*) с дефицитом протеина С [16];
- делеции в локусе 6q25, связываемые с гипотонией, задержкой развития, глазной патологией, краниофациальными аномалиями и структурными нарушениями в мозге [51];
- мутации в *AP4S1/SPG52* с дефицитом адапторного белка 4 (AP-4) [57];
- делеции в *ANKRD15* [30];
- рекуррентные делеции 2p25.3 и 22q11.2 [9];
- миссенс-мутация *de novo* в *GAD67* [35].

В целом ряде случаев мы можем наблюдать неоднозначность получаемых разными группами исследователей результатов. Показателен анализ имеющихся данных по ассоциированности с формированием фенотипа ЦП гена *KANK1*. Большинство исследователей [23, 27, 28, 62] указывают на высокую степень ассоциированности различных мутаций этого гена с развитием фенотипа ЦП, однако исследования M.J. Wallis и соавт. не позволили установить ассоциированность неврологической патологии с небольшими дистальными интерстициальными делециями хромосомы 9p24.3, главным образом с вовлечением *KANK1* [65]. Накопление данных идущих широким фронтом исследований генома при ЦП позволяет фиксировать такой феномен, как неспецифичность влияния на фенотип нарушений генома, описанных как специфические при признанных генетических синдромах, при единственном механизме формирования геномного расстройства. В качестве примера можно привести данные по микроделеции 15q11.2 BP1-BP2 (локус Бернсайда–Батлера), ассоциированной с неврологическими, когнитивными и поведенческими расстройствами.

Делеция захватывает гены *TUBGCP5, CFYIP1, NIPA1* и *NIPA2*, локализованные на хромосоме 15. Делеции хромосомы 15 в зависимости от их происхождения могут быть причиной синдромов Прадера–Вилли и Ангельмана, известных как первые примеры импринтинга. Как правило, они вызваны делецией 15q11-q13 и проксимально расположенными точками разрыва BP1 или BP2 другого родительского происхождения. Типичная делеция 15q11-q13 включает BP1 и BP3 и типичную делецию типа II в BP2 и BP3. Весьма примечателен тот факт, что у лиц с большей делецией I типа, обнаруженной при синдромах Прадера–Вилли и Ангельмана, наблюдаются более тяжелые симптомы нарушения нейроонтогенеза по сравнению с теми, у кого делеция II типа меньше [5].

Механизмы влияния генома на развитие фенотипа ЦП могут быть двоякими – рассмотренный выше материал был посвящен «первичному» развитию клинической картины заболевания, однако ряд исследований указывают на возможность «вторичного» воздействия посредством генетической детерминированности предпосылок к формированию тяжелых последствий перинатального гипоксически-ишемического поражения мозговой ткани влиянием на аспекты клеточного обмена и процесс апоптоза [1].

Такое воздействие может осуществляться через мутации в генах, контролирующих синтез:

- интерлейкина 6 [4];
- глутамата (участие однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP) в промоторе возбуждающего переносчика аминокислот 2 (EAAT2)) [53];
- ферментов антиоксидантного ряда [14];
- индуцируемой синтетазы оксида азота [59, 69];
- аполипопротеина Е [32, 50, 70];
- производных фолиевой кислоты [8].

В ряде случаев геномные аномалии в одной области могут иметь двоякое влияние на фенотип, с одной стороны, создавая предпосылки к нарушению естественного хода нейроонтогенеза, с другой – повышая, посредством влияния на процессы апоптоза, вероятность развития более тяжелых последствий гипоксически-ишемического поражения мозга [17].

Такое же двоякое влияние на формирование фенотипа ЦП может осуществляться посредством регулирования механизма экспрессии генов. H. Li и соавт. исследовали связь между вариациями нуклеотидов в области, кодирующей miRNA, с предрасположенностью к развитию ЦП. По представленным данным, повышение экспрессии miR-124 привело к менее эффективному ингибированию генов-мишеней *ITGB1, LAMC1* и *BECN1*, возможно, играющих важную роль в процессах нейроонтогенеза. Снижение же экспрессии miR-124 также было связано с повышенной ядерной транслокацией фактора, индуцирующего апоптоз (AIF), что создавало предпосылки увеличения апоптоза в условиях окислительного стресса при гипоксии [31].

Более того, на формирование фенотипа ЦП могут оказывать влияние не только геномные, но и транскриптомные аномалии [7].

Фенотип ЦП многообразен, и столь же многообразны влияния генома на его формирование. Многообразие возможных генных влияний на составляющие синдромов, формирующих картину ЦП, ярко показано A.M. Matthews и соавт. [41]. По данным полноэкзомного секвенирования были выделены группы генов, наиболее выраженно ассоциированные:

– с ментальной недостаточностью (*AKT3, ASXL1, ATP1A3, ATP8A2, CHRNA1, CSTB, DGKZ, EHMT1, EPHA4, GCDH, GNAO1, ITPA, KANK1, KCNJ6, KIDINS220, KMT2C, MECP2 ACP8, NAA10, NBAS, PAK3, PALM, PLP1, PLXNA2, RANBP2, SCN3A, SPAST, TBCK, TCF4, TMEM67, TUBB4A, WDR45, ACP7, ACP24*);
– с патологическими изменениями в неврологическом статусе, в том числе с мышечной гипертонией и атаксией (*AKT3, ASXL1, ATP1A3, ATP8A2, CSTB, DGKZ, EHMT1, EPHA4, GCDH, GNAO1, ITPA, KANK1, KCNJ6, KIDINS220, MECP2 ACP8, NAA10, NBAS, PAK3, PALM, PLP1, PLXNA2, RANBP2, SCN3A, SPAST*);
– с аномалиями в биохимическом или нейротрансмиттерном профилях (*AKT3, ATP1A3, CHRNA1, CSTB, DGKZ, EHMT1, GCDH, GNAO1, ITPA, KANK1, KCNJ6, KIDINS220, KMT2C, MECP2 ACP8* и *ACP14, NAA10, NBAS, PAK3, PALM, PLXNA2, SCN3A, TBCK, TUBB4A, WDR45 ACP7, ACP24*).

Генетическая детерминированность мультиорганной патологии с включением фенотипа церебрального паралича

При достаточной широте «функционала» затронутых изменениями генов результирующий фенотип может иметь разнообразные результаты. Примером может быть случай тяжелой генетически детерминированной мультиорганной обменной патологии при мутации в гене *SLC5A6*, кодирующем натрий-зависимый мультивитаминный транспортер человека (hSMVT), обеспечивающий усвоение биотина, пантотеновой кислоты и липоатов в различных клеточных системах. V.S. Subramanian и соавт. обнаружили мутации в генах *R94X* и *R123L* у ребенка 15 мес с ЦП, микроцефалией и структурными изменениями головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии, с иммунодефицитом, тяжелым гастроэзофагеальным рефлюксом, требующим гастростомии, остеопорозом и патологическими переломами костей [55].

Мутация в гене *PAX8* ассоциирована с развитием фенотипа синдрома мозг – легкое – щитовидная железа с тяжелой дыхательной недостаточностью, эпилепсией и отставанием в развитии [20].

Генетическая детерминированность отдельных синдромов в картине фенотипа церебрального паралича

Особое место при изучении патологических фенотипов отводится атонически-астатическому синдрому. Он, как полагают, наследуется как аутосомно-рецессивный признак. В настоящее время частота обнаружения мутаций *de novo* при данном расстройстве существенно возросла, и у 40 % пациентов выявлены мутации в генах, ассоциированных с синдромами семейной атаксии [2]. R.P. Schnekenberg и соавт. при обследовании пациентов с атактическим синдромом выявили мутации *de novo*, связанные с эффектом отцовского возраста, в генах *KCNC3, ITPR1* и *SPTBN2* [54]. G. McMichael и соавт. у всех обследованных пациентов с доброкачественной наследственной хореей выявили мутации в гене *NKX2-1* и, кроме того, указали на возможность наличия такой мутации в популяции больных атактической и дискинетической формами ЦП [45].

Наследственная детерминированность симметричных форм ЦП воспринимается вполне «биологично». Наследственный механизм формирования врожденного гемипареза вызывает вполне объяснимые сомнения, поскольку формирование его привычнее связывается с мозговыми катастрофами в позднем пренатальном, натальном и раннем постнатальном периодах. M. Zarrei и соавт. при обследовании пациентов с врожденными гемипарезами обнаружили CNV *de novo* или нарушения в геноме половых хромосом, влияющие на участвующие в нейроонтогенезе гены, такие как *GRIK2, LAMA1, DMD, PTPRM, DIP2C* [72].

Имеются данные, указывающие на генетическую детерминированность склонности к контрактурообразованию, фармакореактивности на препараты, снижающие мышечный тонус, реактивность на абилитационное воздействие.

Спастичность является не только одной из наиболее ярких составляющих клинической картины врожденного ЦП. В ряде случаев создается впечатление о несоответствии ее выраженности глубине моторного дефицита. То же можно сказать и о контрактурах, быстро развивающихся и сопровождающих больного в течение всей его жизни. Данные F. von Walden и соавт. показали повышение содержания провоспалительных цитокинов и экспрессию генов, участвующих в синтезе внеклеточного матрикса (ECM), уменьшение количества сателлитных клеток, связанные со сниженным уровнем факторов транскрипции РНК-полимеразы I, пре-рРНК 45s и 28S рРНК у больных спастическими формами ЦП [64].

J. Pingel и соавт. при исследовании возможной генетической детерминированности специфических особенностей обмена мышечной ткани, способствующей выраженному контрактурообразованию, выделили у больных спастическими формами ЦП типы коллагена, в большей степени заинтересованные в контрактурообразовании (4, 5, 6 и 9-й типы), и кодирующие их гены-кандидаты [52].

M.J. McLaughlin и соавт. также у пациентов со спастическими формами ЦП выявили мутацию гена *ABCC9*, влияющую на клиренс орального баклофена, определяющий реактивность спастического синдрома на терапию [42].

У детей с гемипаретической формой ЦП выявлена статистически значимая связь между вариантами генов дофамина и результатами лечения. Дети с полиморфизмами 5 генов (*COMT, DAT, DRD1, DRD2, DRD3*), отражающими более высокую эндогенную дофаминергическую нейротрансмиссию, имели лучшие результаты абилитационного воздействия [11].

Церебральные параличи имеют фенотипическое сходство с целым рядом изученных наследственно детерминированных вариантов патологии головного мозга. Одним из таких состояний является наследственная спастическая параплегия (hereditary spastic paraplegia, HSP).

Интересный феномен был выявлен при изучении больных наследственной спастической параплегией. Один из подтипов заболевания, спастическая параплегия типа 47 (SPG47, или HSP-AP4B1), обусловлен биаллельными мутациями потери функции в гене *AP4B1*. Этот ген представляет собой субъединицу комплекса 4 белка-адаптера (AP-4), регулирующего транспорт мембранных белков. Мутации, затрагивающие все 4 субъединицы AP4 (*AP4M1, AP4E1, AP4S1, AP4B1*), вызывают сходный фенотип, состоящий из тетраплегического ЦП и умственной отсталости. B. Tüysüz и соавт. удалось идентифицировать 2 новые гомозиготные мутации в *AP4M1* и гомозиготную делецию в *AP4B1* в 3 парах братьев и сестер. Аномалия проявлялась фенотипически спастической тетраплегией, микроцефалией, тяжелой умственной отсталостью, расстройствами речи. Все пациенты имели сходные аномалии строения лицевого черепа. Пациенты с мутациями *AP4M1, AP4B1* и *AP4E1* имели общие аномалии головного мозга – асимметричную вентрикуломегалию, истончение мозолистого тела и уменьшенный объем белого вещества. Пациенты также имели глобоидное образование в гиппокампе и тонкий гиппокамп [60]. D. Ebrahimi-Fakhari и соавт. считают, что дефицит AP-4 может быть более распространенным, чем предполагалось ранее, в том числе в группах больных с ЦП [12].

Приведенные данные указывают на возможную вовлеченность в формирование фенотипа ЦП генов, ответственных за формирование описанной синдромальной патологии.

При изложении материалов проведенных исследований все сложнее придерживаться какой-либо из выбранных систем, будь то группировка по методикам исследования, по механизмам наследования либо по типу нарушений генома. Очевидно, мы приходим к осознанию того, что только механистический поиск клинико-геномных коррелятов от фенотипа ЦП не позволяет себе представить полную картину генеза данного фенотипа. В настоящее время очевидна методическая недостаточность такого подхода. Выявленные геномные аномалии не существуют сами по себе, не всегда бывают устойчивыми и повторяемыми, как геномные мутации при синдромальной патологии, ярким примером чего могут являться хромосомные полисомии.

Эпигенетические влияния на формирование фенотипа церебрального паралича

Все больше данных накапливается по эпигенетическим влияниям на геном с развитием фенотипа ЦП. Одну из ранних работ по данному вопросу представили в 2013 г. P. Khankhanian и соавт. По данным секвенирования гена *IL6* и его промоторной области у 250 детей с ЦП был определен гаплотип из 7 SNP, который включает rs1800795. В рецессивной модели наследования вариантный гаплотип давал больший риск, чем одиночный вариант в rs1800795. В качестве вероятного механизма реализации риска развития фенотипа ЦП авторы предложили эпигенетический механизм метилирования, тем самым фактически представив многоуровневую модель регулирования и саморегулирования генома, в том числе и в формировании патогенных его модификаций [25].

Эпигенетические модификации изменяют экспрессию генов без изменений в последовательности ДНК, и часто это действие обратимо. Наиболее часто научные исследования затрагивают особенности процесса метилирования. Сущность процесса заключается в присоединении к цитозину метильной группы. Ответственным за это действие является фермент метилаза, обеспечивающая добавление метильной группы к цитозину, смежному с гуанином, обозначенным CpG. Группировки CpG-динуклеотидов обозначаются как CpG-островки, локализующиеся преимущественно в промоторной зоне гена. Метильная модификация цитозина также происходит в его динуклеотидных комбинациях с аденином, цитозином или тимином ("non-CpG" метилирование). У млекопитающих наблюдается в эмбриональных стволовых клетках, гемопоэтических клетках-предшественниках, нейронах фронтальной коры в процессе нейроонтогенеза. В целом, метилирование ДНК является обратимой модификацией, связанной с регуляцией генов, особенно когда ему подвергаются CpG-локусы, связанные с генами регуляторных областей. Метилирование ДНК может изменить экспрессию генов путем изменения уплотнения хроматина и при этом изменить доступность транскрипционных факторов. Благодаря стабильности и простоте измерения оценка метилирования широко исследуется для понимания механизмов патогенеза и прогнозирования исходов целого ряда патологических состояний.

Главный вопрос, возникающий у исследователей, – это совместимость результатов и правомочность использования анализа метилирования ДНК клеток периферической крови для изучения патогенеза церебральной патологии, так как кровь содержит несколько типов клеток (включая моноциты, лимфоциты и гранулоциты) в индивидуально переменчивых соотношениях. Кроме того, на настоящий момент неясно, являются ли эти типы клеток одинаково «эпигенетически информативными», тем более в соотношении с тканевым геномом центральной нервной системы. В исследованиях эпигенома человека было выяснено, что особенности метилирования генома клеток периферической крови не всегда и не во всем совпадают с таковыми для клеток центральной нервной системы.

По данным E. Hannon и соавт., для большинства сайтов метилирования ДНК межиндивидуальные вариации в цельной крови не являются сильным предиктором межиндивидуальных вариаций в мозге, хотя связь с кортикальными областями сильнее, чем с мозжечком [18].

По данным E. Walton и соавт. [66], большинство маркеров метилирования ДНК в периферической крови не позволяют достоверно предсказать статус метилирования ДНК мозга. Тем не менее ряд авторов указывают на допустимость проведения таких корреляций [18].

Направлением, приковывающим особое внимание исследователей, является эпигенетически передаваемое влияние воздействующих на плод пренатальных факторов на поведенческие особенности ребенка [33, 68].

В литературе имеются и данные об эпигенетических механизмах реализации последствий стресса матери в период беременности на последующее развитие плода [10, 38–40, 48, 49].

Многие авторы указывают на гиперметилирование как на наиболее часто встречающийся у больных ЦП эпигенетический феномен [3, 22]. N. Mohandas и соавт. определили признаки эпигенетического воздействия на иммунные процессы и нейроонтогенез у детей, сформировавших фенотипическую картину ЦП [46]. Y. Yuan в 2017 г., опираясь на свои исследования, сделал вывод о том, что «развитие церебрального паралича связано с гиперметилированием промотора, который ингибирует экспрессию генов гиперметилирования» [71].

Таким образом, имеющийся объем информации позволяет думать о влиянии на развитие фенотипа ЦП многоуровневой системы геномно-эпигеномных влияний, в норме обеспечивающих адекватную адаптацию организма к условиям среды обитания, в патологии же приводящей к развитию патологических фенотипов.

Заключение

Анализ использованных нами информационных источников позволяет выделить несколько групп генов, в той или иной степени ассоциированных с развитием фенотипа ЦП:

– регуляция различных аспектов общего клеточного обмена (участие в процессах, приводящих к формированию болезней накопления, регулирование функций митохондриального аппарата): *HPRT1, TH, QDPR, PDHA1, SPR, ITPA, PRKG2, JHDM1D (KDM7A), NAA35 N, ADCY5, NAA10, GCDH*;
– регуляция процессов повреждения клеток при внешних воздействиях (в том числе при гипоксии – ишемии): *IL1B, IL-6, CSTB, DGKZ, GRIK2, EPHA4, GAD1*;
– регуляция процессов образования и функционирования цитоскелета: *TUBA1A, AGAP1, PAK3, p21 (RAC1), MAST1, SPTBN2, DMD, KANK1*;
– регуляция процессов нейроонтогенеза (нейрональной миграции, спрутинга, синаптогенеза, миелинизации, отчасти апоптоза): *KIDINS220, CDH4, PLXNA2, ITGB1, L1CAM L1, ASTN1, PTPRM, PLP1*;
– регуляция процессов внутриклеточной секреции и внутриклеточного транспорта (функционирования комплекса Гольджи): *AP4M1, AP4E1, AP4B1, AP4S1, KALRN, BECN1, AP4S1* (синоним *SPG52*), *NBAS*;
– регуляция трансмембранного транспорта: *TBC1D24, SLC2A1, ATP8A2, ABCC9, RANBP2, SLC19A3*;
– регуляция возбудимости нейрональной мембраны: *CD99L2, TENM1, ATP1A3, GNAO1, PALM, KCNJ6, SCN3A, KCNC3, SCN8A*;
– регуляция процессов синтеза белка: *RFX2, KDM5C, ASXL1, EHMT1, HNRNPD, COPS4, NKX2-1, DIP2C, HNRNPL, WIPI2, WD*;
– регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов: *DDC, COMT, DRD1, DRD2, DRD3*;
– регуляция иммунитета и онкогенеза: *RASSF5, AKT3, CD3D*;
– регуляция процессов деления клетки (управление модификациями хроматина, процессами транскрипции, репликации и т.д.).

В совершенно особую группу можно выделить факторы «надгенного влияния» на формирование фенотипа ЦП: микроРНК miR-124, участвующую в посттранскрипционной экспрессии генов, и 2 гена, имеющие отношение к регуляции процессов метилирования генома: *EHMT1* и *MECP269* [31]. Механизмы изменения функционирования этих генов могут быть различными. Описываются хромосомные аномалии, включая CNV, однонуклеотидные варианты, межгенные взаимодействия, аномалии транскриптома, эпигенетические влияния на геном.

Более того, в настоящее время Y. Yuan и соавт. показана возможность гиперметилирования ингибитора гиперметилирования [71]. И это вовсе не является тавтологией. Это положение иллюстрирует огромные возможности организма как живого целого регулировать свои функции на всех возможных уровнях – при помощи простейших аксон-рефлексов, комплекса вегетативных (автономных) нейросоматических реакций, механизмов гормонального регулирования на основе систем обратной связи, тропных гормонов передней доли гипофиза и гипоталамических рилизинг-факторов, выделяющихся в ответ на поступление триггерной информации. По приведенным данным, система эпигенетического регулирования обеспечивает пластичность генома и его адаптивные возможности, позволяющие, с одной стороны, настраивать адаптивные системы адекватно требованиям среды, с другой – приводить к формированию патологических фенотипов при ошибках регулирования. Более того, эта гипотеза существенно расширяет наше понимание глубоких принципов геномного и надгеномного регулирования за счет предполагаемой возможности геномного регулирования эпигенетической активности и наоборот. Подборка приведенных данных указывает на высокую вариабельность изменений генов, ассоциированных с формированием патологических фенотипов. Различного рода изменения в гене под разными воздействиями могут приводить к формированию как отчетливой и соответствующей всем принятым критериям синдромальной патологии, так и фенотипов ЦП, отличающихся по ряду признаков от описанного устойчиво-го генетически детерминированного синдрома с известными механизмами наследования. Именно поэтому в долгой череде ассоциированных с развитием фенотипа ЦП генов-кандидатов присутствуют таковые, нарушение функционального состояния которых приводит к формированию синдромальной патологии, как видно из приведенных примеров и показано на рисунке.

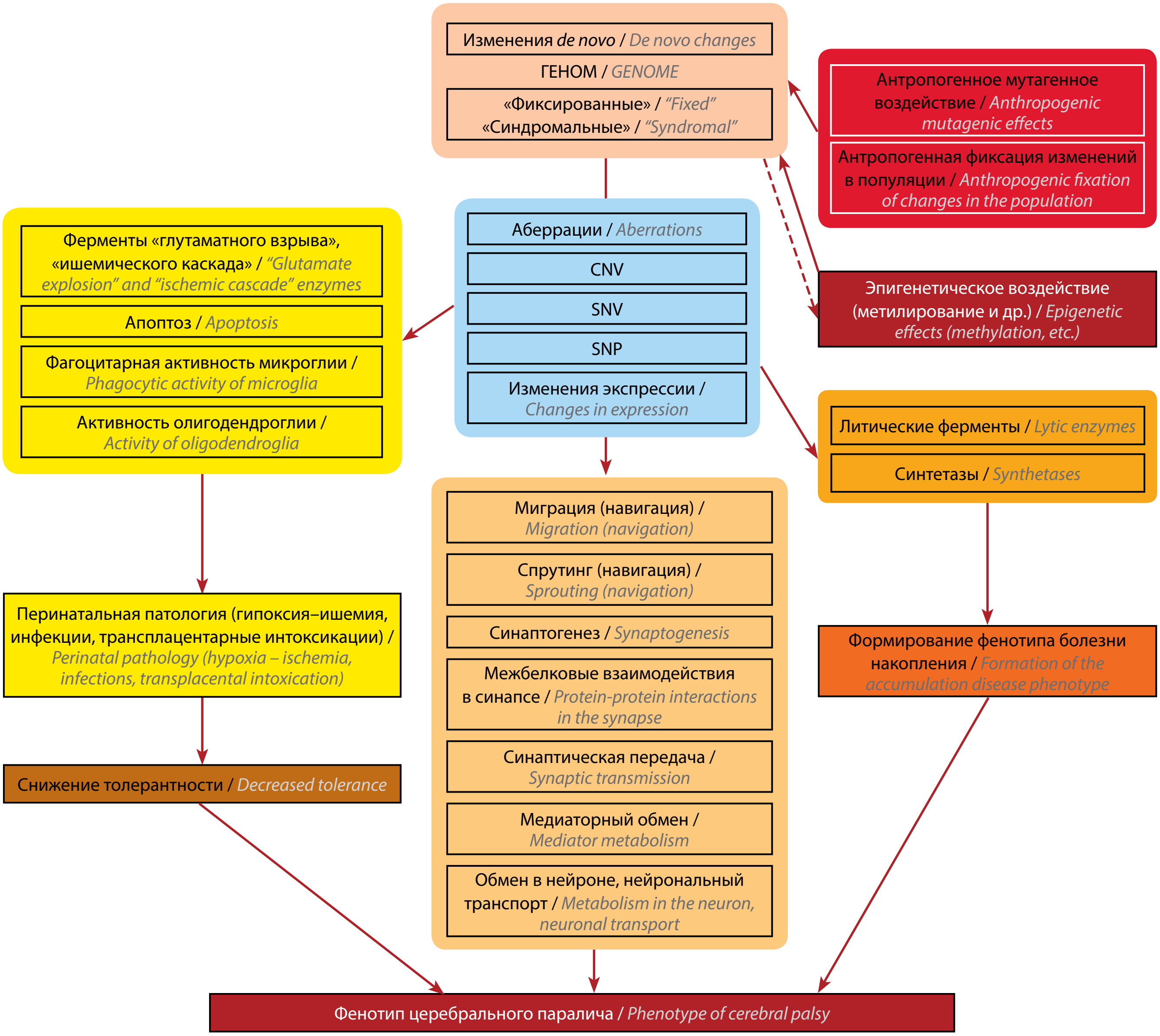
Все вышеперечисленное позволяет сформулировать концепцию нейротропного генома как совокупности генов, изменение активности которых под влиянием различных внешних и внутренних факторов приводит к развитию патологии центральной нервной системы, в данном случае выражающейся в синдромальной картине ЦП. В рамках предложенной концепции можно выделить 3 направления влияния нейротропного генома на формирование фенотипа ЦП: на процессы нейроонтогенеза, на снижение толерантности к гипоксии – ишемии, на формирование ферментного дефекта, ведущего к формированию болезней накопления.

Различное воздействие на ген или локус ДНК, приводящее к изменению их состояния, способно как сформировать синдромальный фенотип в полном объеме, так и способствовать формированию какого-либо из его фрагментов, так или иначе укладывающихся в клиническую картину ЦП.

Огромное значение в понимании этих процессов играет упоминавшийся уже многими исследователями рост числа мутаций *de novo* [13]. Причины тому, как видится, двояки: с одной стороны, это рост наших технологических возможностей в диагностической и исследовательской работе с геномом, определяющий охват исследованиями все больших массивов, с другой – реальный рост числа мутаций в популяции, связанный с воздействием 2 антропогенных факторов. Первый фактор – влияние деятельности человека на среду, повышающее вероятность развития в данном случае антропогенных мутаций, второй – активная фиксация всего этого мутационного груза в популяционном геноме. С точки зрения сохранности здорового генотипа человеческая цивилизация находится в очень сложной ситуации. Прогресс в медицинских технологиях позволяет обеспечить возможность деторождения парам, не имевшим таких перспектив еще несколько лет назад, и сохранить плод. При наличии патологии, в том числе врожденной, мы обеспечиваем выживание детей, руководствуясь гуманистическими соображениями, закрепленными в международных актах и практиках. Все это ведет к накоплению в популяции мутационного генетического груза. Эти 2 процесса – нарастание частоты мутаций *de novo* и фактическое активное сохранение их в популяции – должны иметь противовес в виде технологий коррекции генома, которые, хотя и существуют [26], пока еще не имеют широкого распространения и должной доступности. Тем не менее приведенный, лишь узкий, фрагмент нашей деятельности в этом направлении позволяет надеяться на то, что человечество будет идти в будущее с генотипом, все более и более освобождающимся от патогенного груза.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1) в патогенез фенотипа ЦП включено большое количество генов, детерминирующих нарушения клеточного метаболизма, нейроонтогенеза, устойчивость мозга к гипоксии и др.;
2) вовлечению в патогенез ЦП подвержены, в том числе, гены, аномалии которых формируют описанную синдромальную патологию;
3) механизмы вовлечения известного на настоящий момент ассоциированного с ЦП пула генов могут



Функциональная схема генетической детерминированности патогенеза церебрального паралича. CNV — вариации числа копий ДНК, SNV — однонуклеотидные варианты, SNP — однонуклеотидный полиморфизм

Functional scheme demonstrating genetic determinism in the pathogenesis of cerebral palsy. CNV – copy number variations, SNV – single nucleotide variants, SNP – single nucleotide polymorphisms

быть различными — от хромосомных аномалий до нарушения регуляции геномно-эпигеномных взаимодействий;

4) различные группы генов могут дифференцированно влиять на формирование отдельных синдромов в общей картине фенотипа ЦП;

5) имеются данные, указывающие на генетическую детерминированность склонности к контрактурообразованию, фармакореактивности на препараты, снижающие мышечный тонус, реактивность на абилитационное воздействие;

6) геномно-эпигеномные взаимовлияния, в норме обеспечивающие максимальную эффективность адаптации организма к условиям окружающей среды, при патологии увеличивают вероятность возникновения регуляторных поломок, которые, затрагивая компетентные гены, приводят к формированию фенотипа ЦП;

7) разделение фенотипов ЦП по принципу генетической детерминированности и исключение из диагноза ЦП генетически детерминированных случаев развития фенотипа некорректно.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Притыко А.Г., Чебаненко Н.В., Соколов П.Л. и др. Врожденный спастический церебральный паралич: генетические аспекты патогенеза. Acta Biomedica Scientifica 2019;4(3):28–39. [Prityko A.G., Chebanenko N.V., Sokolov P.L. et al. Genetic aspects of pathogenesis of congenital spastic cerebral paralysis. Acta Biomedica Scientifica 2019;4(3):28–39. (In Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.3.4.
2. Agarwal S., Emrick L. *De novo* mutations in patients with ataxic CP. Pediatr Neurol Briefs 2015;29(8):62. DOI: 10.15844/pedneurbriefs-29-8-5.
3. Bahado-Singh R.O., Vishweswaraiah S., Aydas B. et al. Deep learning/artificial intelligence and blood-based DNA epigenomic prediction of cerebral palsy. Int J Mol Sci 2019;20(9):2075. DOI: 10.3390/ijms20092075.
4. Bi D., Chen M., Zhang X. et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. J Neuroinflammation 2014;11:100. DOI: 10.1186/1742-2094-11-100.
5. Butler M.G. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder. J Intellect Disabil Res 2017;61(6):568–79. DOI: 10.1111/jir.12382.
6. Caffarelli C., Santamaria F., Di Mauro D. et al. Progress in pediatrics in 2015: choices in allergy, endocrinology, gastroenterology, genetics, haematology, infectious diseases, neonatology, nephrology, neurology, nutrition, oncology and pulmonology. Ital J Pediatr 2016;42(1):75. DOI: 10.1186/s13052-016-0288-x.
7. Carratala-Marco F., Andreo-Lillo P., Martinez-Morga M. et al. Clinical phenotypes associated to engrailed 2 gene alterations in a series of neuropediatric patients. Front Neuroanat 2018;12:61. DOI: 10.3389/fnana.2018.00061.
8. Cheng X., Li T., Wang H. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and cerebral palsy in Chinese infants. J Hum Genet 2011;56(1):17–21. DOI: 10.1038/jhg.2010.127.
9. Corbett M.A., van Eyk C.L., Webber D.L. et al. Pathogenic copy number variants that affect gene expression contribute to genomic burden in cerebral palsy. NPJ Genom Med 2018;3(1):33. DOI: 10.1038/s41525-018-0073-4.
10. Devlin A.M., Brain U., Austin J., Oberlander T.F. Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect *SLC6A4* methylation in infants at birth. PLoS One 2010;5(8):e12201. DOI: 10.1371/journal.pone.0012201.
11. Diaz Heijtz R., Almeida R., Eliasson A.C., Forssberg H. Genetic variation in the dopamine system influences intervention outcome in children with cerebral palsy. E Bio Medicine 2018;28:162–7. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.028.
12. Ebrahimi-Fakhari D., Cheng C., Dies K. et al. Clinical and genetic characterization of AP4B1-associated SPG47. Am J Med Genet A 2018;176(2):311–18. DOI: 10.1002/ajmg.a.38561.
13. Erickson R.P. The importance of *de novo* mutations for pediatric neurological disease – it is not all in utero or birth trauma. Mutat Res Rev Mutat Res 2016;767:42–58. DOI: 10.1016/j.mrrev.2015.12.002.
14. Esih K., Goričar K., Dolžan V., Rener-Primec Z. The association between antioxidant enzyme polymorphisms and cerebral palsy after perinatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. Eur J Paediatr Neurol 2016;20(5):704–8. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.05.018.
15. Fahey M.S., Maclennan A.H., Kretzscmar D. et al. The genetic basis of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2017;59(5):462–9. DOI: 10.1111/dmcn.13363.
16. Fong C.Y., Mumford A.D., Likeman M.J., Jardine Ph.E. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein. Dev Med Child Neurol 2010;52(5):489–93. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03618.x.
17. Gümüş E., Aras B.D., Çilingir O. et al. Apolipoprotein E allelic variants and cerebral palsy. Turk J Pediatr 2018;60(4):361–71. DOI: 10.24953/turkjped.2018.04.002.
18. Hannon E., Lunnon K., Schalkwyk L., Mill J. Interindividual methylomic variation across blood, cortex, and cerebellum: implications for epigenetic studies of neurological and neuropsychiatric phenotypes. Epigenetics 2015;10(11):1024–32. DOI: 10.1080/15592294.2015.1100786.
19. Haraksingh R.R., Snyder M.P. Impacts of variation in the human genome on gene regulation. J Mol Biol 2013;425(21):3970–7. DOI: 10.1007/s13258-018-0729-6.
20. Hermanns P., Kumorowicz-Czoch M., Grasberger H. et al. Novel mutations in the *NKX2.1* gene and the *PAX8* gene in a boy with brain-lung-thyroid syndrome. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2018;126(2):85–90. DOI: 10.1055/s-0043-119875.
21. Jeong H., Huh H.J., Youn J. et al. Ataxia-telangiectasia with novel splicing mutations in the *ATM* gene. Ann Lab Med 2014;34(1):80–4. DOI: 10.3343/alm.2014.34.1.80.
22. Jiao Z., Jiang Z., Wang J. et al. Whole genome scale identification of methylation markers specific for cerebral palsy in monozygotic discordant twins. Mol Med Rep 2017;16(6):9423–30. DOI: 10.3892/mmr.2017.7800.
23. Kakinuma N., Zhu Y., Wang Y. et al. Kank proteins: structure, functions and diseases. Cell Mol Life Sci 2009;66:2651–9. DOI: 10.1007/s00018-009-0038-y.
24. Kasapkara C.S., Akar M., Ozbek M.N. et al. Mutations in *BTD* gene causing biotinidase deficiency: a regional report. J Pediatr Endocrinol Metab 2015;28(3–4): 421–4. DOI: 10.1515/jpem-2014-0056.
25. Khankhanian P., Baranzini S.E., Johnson B.A. et al. Sequencing of the *IL6* gene in a case-control study of cerebral palsy in children. BMC Med Genet 2013;14:126. DOI: 10.1186/1471-2350-14-126.
26. Kojima K., Nakajima T., Taga N. et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Brain 2019;142(2):322–33. DOI: 10.1093/brain/awy331.
27. Kruer M.C., Jepperson T., Dutta S. et al. Mutations in gamma adducin are associated with inherited cerebral palsy. Ann Neurol 2013;74(6):805–14. DOI: 10.1002/ana.23971.
28. Kubota N., Yokoyama T., Hoshi N., Suyama M. Identification of a candidate enhancer for DMRT3 involved in spastic cerebral palsy pathogenesis. Biochem Biophys Res Commun 2018;496(1):133–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.011.
29. Lee R.W., Poretti A., Cohen J.S. Diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. Neuromolecular Med 2014;16(4):821–44. DOI: 10.1007/s12017-014-8331-9.
30. Lerer I., Sagi M., Meiner V. Deletion of the *ANKRD15* gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. Hum Mol Genet 2005;14:3911–20. DOI: 10.1093/hmg/ddi415.
31. Li H., Wang X.L., Wu Y.Q. et al. Correlation of the predisposition of Chinese children to cerebral palsy with nucleotide variation in pri-miR-124 that alters the non-canonical apoptosis pathway. Acta Pharmacol Sin 2018;39(9):1453–62. DOI: 10.1038/aps.2017.211.
32. Lien E., Andersen G., Bao Y. et al. Genes determining the severity of cerebral palsy: the role of single nucleotide

polymorphisms on the amount and structure of apolipoprotein E. Acta Paediatr J 2015;104(7):701–6. DOI: 10.1111/apa.12983
33. Lillycrop K.A., Costello P.M., Teh A.L. et al. Association between perinatal methylation of the neuronal differentiation regulator HES1 and later childhood neurocognitive function and behaviour. Int J Epidemiol 2015;44:1263–76. DOI: 10.1093/ije/dyv052.
34. Lin S., Li T., Zhu D. et al. The association between *GAD1* gene polymorphisms and cerebral palsy in Chinese infants. Cytol Genet 2013;47(5):276–81. DOI: 10.3103/s0095-45271-30500-71.
35. Lynex C.N., Carr I.M., Leek J.P. et al. Homozygosity for a missense mutation in the 67 kDa isoform of glutamate decarboxylase in a family with autosomal recessive spastic cerebral palsy: parallels with Stiff–Person Syndrome and other movement disorders. BMC Neurol 2004;4(1):20. DOI: 10.1186/1471-2377-4-20.
36. MacLennan A.H., Lewis S., Moreno-De-Luca A. et al. Genetic or other causation should not change the clinical diagnosis of cerebral palsy. J Child Neurol 2019;34(8):472–6. DOI: 10.1177/0883073819840449.
37. MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. Am J Obstet Gynecol 2015;213(6):779–88. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.034.
38. Mansell T., Novakovic B., Meyer B. et al. The effects ofmaternal anxiety during pregnancy on IGF2/H19 methylation in cord blood. Transl Psychiatry 2016;6(3):765. DOI: 10.1038/tp.2016.32.
39. Mansell T., Vuillermin P., Ponsonby A.L. et al. Maternal mental well-being during pregnancy and glucocorticoid receptor gene promoter methylation in the neonate. Dev Psychopathol 2016;28(4 Pt 2):1421–30. DOI: 10.1017/S0954579416000183.
40. Marsit C.J., Maccani M.A., Padbury J.F., Lester B.M. Placental 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase methylation is associated with newborn growth and a measure of neurobehavioral outcome. PLoS One 2012;7(3):e33794. DOI: 10.1371/journal.pone.0033794.
41. Matthews A.M., Blydt-Hansen I., Al-Jabri B. et al. Atypical cerebral palsy: genomics analysis enables precision medicine. Genet Med 2019;21(7):1621–8. DOI: 10.1038/s41436-018-0376-y.
42. McLaughlin M.J., He Y., Brunstrom-Hernandez J. et al. Pharmacogenomic variability of oral baclofen clearance and clinical response in children with cerebral palsy. PMR 2018;10(3):235–43. DOI: 10.1016/j.pmrj.2017.08.441.
43. McMichael G., Bainbridge M.N., Haan E. et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. Mol Psychiatry 2015;20(2):176–82. DOI: 10.1038/mp.2014.189.
44. McMichael G., Girirajan S., Moreno-De-Luca A. et al. Rare copy number variation in cerebral palsy. Eur J Hum Genet 2014;22(1):40–5. DOI: 10.1038/ejhg.2013.93.
45. McMichael G., Haan E., Gardner A. et al. *NKX2-1* mutation in a family diagnosed with ataxic dyskinetic cerebral palsy. Eur J Med Genet 2013;56(9):506–9. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.07.003.
46. Mohandas N., Bass-Stringer S., Maksimovic J. et al. Epigenome-wide analysis in newborn blood spots from monozygotic twins discordant for cerebral palsy reveals consistent regional differences in DNA methylation. Clin Epigenetics 2018;10:25. DOI: 10.1186/s13148-018-0457-4.
47. Moreno-De-Luca A., Ledbetter D.H., Martin C.L. Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. Lancet Neurol 2012;11(3):283–92. DOI: 10.1016/s1474-4422(11)70287-3.
48. O'Donnell K., O'Connor T.G., Glover V. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: Focus on the HPA axis and role of the placenta. Dev Neurosci 2009; 31:285–92. DOI: 10.1159/000216539.
49. O'Donnell K., Bugge Jensen A., Freeman L. et al. Maternal prenatal anxiety and down regulation of placental 11_HSD2. Psychoneuroendocrinology 2012;37:818–26. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2011.09.014.
50. O'Callaghan M.E., Maclennan A.H., Gibson C.S. Australian Collaborative Cerebral Palsy Research Group. Fetal and maternal candidate single nucleotide polymorphism associations with cerebral palsy: a case-control study. Pediatrics 2012;129(2):e414–23. DOI: 10.1542/peds.2011-0739.
51. Peter B., Lancaster H., Vose C. et al. Two unrelated children with overlapping 6q25.3 deletions, motor speech disorders, and language delays. Am J Med Genet A 2017;173(10):2659–69. DOI: 10.1002/ajmg.a.38385.
52. Pingel J., Andersen J.D., Christiansen S.L. et al. Sequence variants in muscle tissue-related genes may determine the severity of muscle contractures in cerebral palsy. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2019;180(1):12–24. DOI: 10.1002/ajmg.b.32693.
53. Rajatileka S., Odd D., Robinson M.T. et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants. Mol Neurobiol 2018;55(3):2013–24. DOI: 10.1007/s12035-017-0462-1.
54. Schnekenberg R.P., Perkins E.M., Miller J.W. et al. *De novo* point mutations in patients diagnosed with ataxic cerebral palsy. Brain 2015;138(Pt 7):1817–32. DOI: 10.1093/brain/awv117.
55. Subramanian V.S., Constantinescu A.R., Benke P.J., Said H.M. Mutations in *SLC5A6* associated with brain, immune, bone, and intestinal dysfunction in a young child. Hum Genet 2017;136(2):253–61. DOI: 10.1007/s00439-016-1751-x.
56. Takezawa Y., Kikuchi A., Haginoya K. et al. Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. Ann Clin Transl Neurol 2018;5(5):538–51. DOI: 10.1002/acn3.551.
57. Tessa A., Battini R., Rubegni A. Identification of mutations in *AP4S1/SPG52* through next generation sequencing in three families. Eur J Neurol. 2016; 23(10):1580–7. DOI: 10.1111/ene.13085.
58. Tollånes M.C., Wilcox A.J., Lie R.T., Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. BMJ 2014; 349:g4294. DOI: 10.1136/bmj.g4294.
59. Torres-Merino S., Moreno-Sandoval H.N., Thompson-Bonilla M.D.R. et al. Association between rs3833912/rs16944 SNPs and risk for cerebral palsy in mexican children. Mol Neurobiol 2019;56(3):1800–11. DOI: 10.1007/s12035-018-1178-6.
60. Tüysüz B., Bilguvar K., Koçer N. et al. Autosomal recessive spastic tetraplegia caused by *AP4M1* and *AP4B1* gene mutation: expansion of the facial and neuroimaging features. Am J Med Genet A 2014;164A(7):1677–85. DOI: 10.1002/ajmg.a.36514.
61. Van Eyk C.L., Corbett M.A., Maclennan A.H. The emerging genetic landscape of cerebral palsy. Handb Clin Neurol 2018;147:331–42. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00022-1.
62. Vanzo R.J., Martin M.M., Sdano M.R., South S.T. Familial *KANK1* deletion that does not follow expected imprinting pattern. Eur J Med Genet 2013;56(5): 256–9. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.02.006.
63. Verkerk A.J., Schot R., Dumee B. et al. Mutation in the *AP4M1* gene provides a model for neuroaxonal injury in cerebral palsy. Am J Hum Genet 2009;85:40–52. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.06.004.
64. Von Walden F., Gantelius S., Liu C. et al. Muscle contractures in patients with cerebral palsy and acquired brain injury are associated with extracellular matrix expansion, pro-inflammatory gene expression, and reduced rRNA synthesis. Muscle Nerve 2018;58(2):277–85. DOI: 10.1002/mus.26130.
65. Wallis M.J., Boys A., Tassano E., Delatycki M.B. Small interstitial 9p24.3 deletions principally involving *KANK1* are likely benign copy number variants. Eur

J Med Genet 2020;63(1):103618. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.01.008.
66. Walton E., Hass J., Liu J. et al. Correspondence of DNA methylation between blood and brain tissue and its application to schizophrenia research. Schizophr Bull 2016;42(2):406–14. DOI: 10.1093/schbul/sbv074.
67. Wang H., Xu Y., Chen M. et al. Genetic association study of adaptor protein complex 4 with cerebral palsy in a Han Chinese population. Mol Biol Rep 2013;40(11):6459–67. DOI: 10.1007/s1103 3-013-2761-6.
68. Weaver I.C., Cervoni N., Champagne F.A. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. Nat Neurosci 2004;7:847–54. DOI: 10.1038/nn1276.
69. Wu Y.W., Croen L.A., Vanderwerf A. et al. Candidate genes and risk for CP: a population-based study. N Pediatr Res 2011;70(6):642–6. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31823240dd.
70. Xu Y., Wang H., Sun Y. The association of apolipoprotein E gene polymorphisms with cerebral palsy in Chinese infants. Mol Genet Genomics 2014;289(3):411–6. DOI: 10.1007/s00438-014-0818-4.
71. Yuan Y. Study of global DNA methylation in monozygotic twins with cerebral palsy. Pak J Pharm Sci 2017;30(4 Suppl):1467–73.
72. Zarre I.M., Fehlings D.L., Mawjee K. et al. De novo and rare inherited copy-number variations in the hemiplegic form of cerebral palsy. Genet Med 2018;20(2): 172–80. DOI: 10.1038/gim.2017.83.
73. Zouvelou V., Yubero D., Apostolakopoulou L. et al. The genetic etiology in cerebral palsy mimics: The results from a Greek tertiary care center. Eur J Paediatr Neurol 2019;23(3):427–37. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.02.001.

ORCID авторов / ORCID of authors
Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: https://orcid.org/0000-0002-7231-0249
В.П. Зыков / V.P. Zykov: https://orcid.org/0000-0002-1401-5479

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 04.04.2020. **Принята к публикации:** 15.10.2020.
Article received: 04.04.2020. **Accepted for publication:** 15.10.2020.

Случай инверсии хромосомы 4 и несбалансированной транслокации между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18 у девочки: эволюция клинических и электроэнцефалографических проявлений

М.Ю. Бобылова[1, 2], М.О. Абрамов[2], А.В. Ковальская[2], А.А. Алиханов[2, 3], К.Ю. Мухин[1, 2]

[1]ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;
[2]ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Акад. Анохина, 9;
[3]Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский проспект, 117

***Контакты:** Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru*

Представлена история болезни девочки с ранее не описанной в мировой литературе хромосомной патологией: инверсией хромосомы 4 с несбалансированной транслокацией между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18. Клиническая картина синдрома проявляется выраженной задержкой роста и набора массы тела, гипоплазией зрительных нервов, выраженным отставанием в психическом и двигательном развитии, эпилепсией с фокальными гемиклоническими приступами переменной локализации с фебрильной провокацией. Отмечаются множественные стигмы дизэмбриогенеза, но аномалий развития внутренних органов не наблюдается. Соматический статус осложнен хронической аспирацией жидкости, синдромом апноэ во сне. По данным магнитно-резонансной томографии диагностирована агенезия мозолистого тела. Обобщены данные клинического наблюдения пациентки и данные электроэнцефалографии в течение нескольких лет. Характер эпилепсии у пациентки не соответствует синдрому Вольфа–Хиршхорна, что должно следовать из кариотипа, а сходен с эпилепсией при аберрациях длинного плеча хромосомы 18.

***Ключевые слова:** эпилепсия, несбалансированная инверсия хромосомы 4, хромосома 18, синдром Вольфа–Хиршхорна, эпилептическая энцефалопатия, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг*

***Для цитирования:** Бобылова М.Ю., Абрамов М.О., Ковальская А.В. и др. Случай инверсии хромосомы 4 и несбалансированной транслокации между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18 у девочки: эволюция клинических и электроэнцефалографических проявлений. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):78–91.*

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-78-91

A CASE OF INVERSION OF CHROMOSOME 4 AND AN UNBALANCED TRANSLOCATION BETWEEN THE SHORT ARM OF CHROMOSOME 4 AND LONG ARM OF CHROMOSOME 18 IN A GIRL: EVOLUTION OF CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC MANIFESTATIONS

M.Yu. Bobylova[1, 2], M.O. Abramov[2], A.V. Kovalskaya[2], A.A. Alikhanov[2, 3], K.Yu. Mukhin[1, 2]

[1]Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;
[2]Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia;
[3]Russian Pediatric Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy prospekt, Moscow 119571, Russia

We report a case of a girl with a chromosomal disorder that has never been described in the literature: inversion of chromosome 4 with an unbalanced translocation between the short arm of chromosome 4 and long arm of chromosome 18. Clinical manifestations of this syndrome included severe growth retardation, very slow weight gain, optic nerve hypoplasia, pronounced delay in mental and motor development, and epilepsy with focal hemiclonic fever-related seizures of varying location. The patient has multiple stigmas of dysembryogenesis, but no abnormalities in the development of internal organs. The somatic status is complicated by chronic liquid aspiration and sleep apnea. Magnetic resonance imaging has demonstrated agenesis of the corpus callosum. In this article, we have summarized the results of clinical observation and electroencephalography findings obtained during several years. The type of epilepsy in this girl does not match Wolf–Hirschhorn syndrome (which is determined by her karyotype), but is similar to epilepsy in patients with aberrations of the long arm of chromosome 18.

***Key words:** epilepsy, unbalanced inversion of chromosome 4, chromosome 18, Wolf–Hirschhorn syndrome, epileptic encephalopathy, video electroencephalographic monitoring*

For citation: *Bobylova M.Yu., Abramov M.O., Kovalskaya A.V. et al. A case of inversion of chromosome 4 and an unbalanced translocation between the short arm of chromosome 4 and long arm of chromosome 18 in a girl: evolution of clinical and electroencephalographic manifestations. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):78–91. (In Russ.).*

Представляем историю болезни девочки с ранее не описанной в мировой литературе хромосомной патологией: инверсией хромосомы 4 с несбалансированной транслокацией между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18.

Клинический случай

Пациентка Е.*, 04.07.2015 г. р. Диагноз: хромосомная патология: инверсия хромосомы 4, несбалансированная транслокация между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18. Множественные аномалии развития. Задержка физического и психомоторного развития. Атонически-астатический синдром. Генетическая эпилепсия с фокальными моторными, билатеральными тонико-клоническими приступами, фебрильно-провоцируемыми приступами.*

Впервые родители обратились в Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки, когда девочке было 10 мес, со следующими жалобами: 1) задержка развития (голову не держит, не переворачивается, из эмоциональных реакций сформированы только слежение за передвижением взрослого и комплекс оживления при узнавании мамы); 2) ребенок не растет и плохо прибавляет в массе (в 10 мес весит 3700 г, прибавляет на 10–100 г за 1 мес); 3) приступы в виде подергивания, посинения и одышки с остановкой дыхания.

Анамнез жизни: *ребенок от 4-й беременности (1-я – мальчик, здоров; 2-я – мальчик, здоров; 3-я – медикаментозный аборт), протекала на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания беременности, задержки внутриутробного развития плода на всем протяжении беременности. Роды 3-и, на 36–37-й неделе беременности, экстренное кесарево сечение. При рождении масса тела 1400 г, рост 40 см, окружность головы 27 см, окружность груди 24 см. Оценка по шкале Апгар – 3/6/6 баллов. При рождении диагностированы множественные стигмы дизэмбриогенеза (двусторонний блефарофимоз, колобома радужки, лицевые дисморфии, агенезия мозолистого тела по данным нейросонографии). Предполагалась возможность хромосомного синдрома. Результат кариотипирования: 46XX, inv 4 (p16 q27) – инверсия участка хромосомы 4 (рис. 1). В связи с нарушением дыхания после рождения девочка 15 сут находилась на искусственной вентиляции легких, затем 1 мес в отделении реанимации и интенсивной терапии и до 3 мес жизни на 2-м этапе выхаживания. С 1-го месяца жизни отмечались приступы цианоза – дифференциальный диагноз проводился между неврологическими и кардиальными нарушениями. В 2–3 мес жизни отмечались эпизоды апноэ, сопровождавшиеся диффузным цианозом, до 5 раз в сутки. В стационаре принимала фенобарбитал, дигоксин до 2,5 мес. Диагностирован врожденный порок сердца (открытое овальное окно, открытый аортальный проток) – к концу 1-го года жизни порок компенсировался. Домой выписана в 3 мес с массой тела 2600 г. Антиэпилептические препараты не принимала. Отмечались задержка физического, моторного и психического развития (табл. 1, 2), частые интеркуррентные инфекции. Приступ апноэ с диффузным цианозом повторился в 9,5 мес. В этом же возрасте однократно наблюдались клонические подергивания мышц*

Рис. 1. *Пациентка Е., фенотип после рождения*

Fig. 1. *Patient E., phenotype after birth*

Таблица 1. *Физическое развитие пациентки Е. (масса тела и рост) в зависимости от возраста*

Table 1. *Physical development of patient E. (body weight and height) at different age*

Возраст Age	Масса тела, г Body weight, g	Рост, см Height, cm
При рождении At birth	1400	40
1 год 1 year	3700	51
2 года 2 years	4150	60
3 года 3 years	5200	69
4 года 4 years	5375	77
5 лет 5 years	6400	85

Таблица 2. *Неврологический статус пациентки Е. в динамике*

Table 2. *Neurological status of patient E. in dynamics*

Показатель Parameter	Значение Value	
	В 10 мес At 10 months	**В 3 года 7 мес** At 3 years 7 months
Масса тела и рост (при рождении – 1400 г, 40 см) Body weight and height (at birth: 1400 g, 40 cm)	3800 г, 57 см 3800 g, 57 cm	5200 г, 74 см 5200 g, 74 cm
Окружность головы (при рождении – 27 см) Head circumference (at birth: 27 cm)	38 см 38 cm	38 см 38 cm
Черепные нервы Cranial nerves	За предметами не следит, ест из бутылочки, бульбарных нарушений нет, привычный наклон головы к левому плечу The girl does not follow objects visually, eats from a bottle; there are no bulbar disorders, there is a usual tilt of the head to the left shoulder	Бульбарных нарушений нет No bulbar disorders
Двигательная сфера Motor activity	Диффузная мышечная гипотония, на этом фоне тонус повышается по типу дистонической атаки с поворотом влево. Сухожильные рефлексы симметричны. Сохранены отдельные рефлексы новорожденных – слабо выражен асимметричный тонический рефлекс, рефлекс Бабкина. Привычная поза в виде торсии влево Diffuse muscular hypotonia; the tone increases according to the type of dystonic attack with a left turn. Tendon reflexes are symmetrical. Some primitive reflexes are still present (weak asymmetric tonic reflex and Babkin reflex). Usual position: torsion to the left	Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы симметричны. Примитивные рефлексы угасли Diffuse muscular hypotonia. Tendon reflexes are symmetrical. Primitive reflexes disappeared
Объем движений в суставах Joint movement	Не ограничен Not limited	Кифосколиоз. Ретракция коленных суставов Kyphoscoliosis. Knee joint retraction
Навыки Skills	Голову не удерживает, в положении на животе хорошо поднимает и удерживает голову, не переворачивается, игрушки не берет. На осмотр реагирует эмоционально, речевая активность – вокализациями The girl doesn't hold up her head; however, being placed on her stomach, she can rise her head and hold it; she doesn't roll over and doesn't take toys. The girl reacts to the examination emotionally; speech activity: vocalizations	Удерживает голову. Не переворачивается. Хват не сформирован. Сформированы обращенная улыбка, слуховое сосредоточение. Обращенную речь не понимает. Вокализации (гуления и лепета нет) The girl can hold her head up, but doesn't roll over and doesn't grip objects. Smile and auditory concentration are formed. She doesn't understand spoken language. Vocalization (no cooing or babbling)

конечностей длительностью около 10 мин, которые купировались при введении магнезии. Далее в плановом порядке назначен конвулекс 150 мг/сут (при массе тела 3800 г) – приступы купировались.

Неврологический статус *представлен в табл. 2, проведено сравнение показателей, полученных в возрасте первого обращения (10 мес) и в возрасте 4 года 7 мес. Для коррекции задержки развития ребенок направлен на реабилитацию в возрасте 1-го года жизни (назначены массаж, лечебная физкультура, войта-терапия, занятия с логопедом). Каждая попытка начать реабилитацию завершалась усилением аспирационного синдрома и в результате аспирационной бронхопневмонией, при этом ни один курс реабилитации не был окончен. Поэтому в возрасте 2 лет совместно с родителями принято решение оставить лишь щадящую реабилитацию в домашних условиях (трофический массаж, суставная гимнастика, санация верхних дыхательных путей), которой обучена мама пациентки. С 2 лет ведение пациентки включает наблюдение невролога, контроль электроэнцефалограммы*

(ЭЭГ), коррекцию противосудорожного лечения, дополнительный кислород при снижении сатурации, применение ортопедических приспособлений для профилактики костно-суставных осложнений. Режим щадящей реабилитации на дому оказался более успешным: девочка стала реже болеть, лучше прибавлять в массе, неврологический статус стабилизировался. Динамика развития при этом отсутствует (рис. 2). Обследована эндокринологом: по результатам анализов крови (инсулиноподобный ростовой фактор, тиреотропный гормон, связанный тироксин) данных, указывающих на нарушение функции щитовидной железы, дефицит гормона роста, не получено.

Консультация пульмонолога (в возрасте 3 лет): определяются застой мокроты, невозможность откашляться, частые поперхивания, ребенок часто и длительно болеет. Эпизоды остановки дыхания по типу обструктивного и центрального апноэ. Гипотрофия. Низкий аппетит, низкий кашлевой рефлекс. Дыхание с частотой 18 вдохов в минуту. Кожные покровы чистые. Атрофия мышц. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Рис. 2. Пациентка Е., фенотип в возрасте 4 лет

Fig. 2. Patient E., phenotype at the age of 4 years

Печень и селезенка не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, без патологических шумов. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Хрипов нет. Диагноз: бронхолегочная дисплазия, Y84.8. Аспирация жидкости, R09.3. Синдром застоя мокроты, G47.3. Апноэ во сне. Рекомендовано: аспиратор, пульсоксиметр, кислородная поддержка CPAP (аппарат искусственной вентиляции легких в постоянном положительном давлении).

Магнитно-резонансная томография головного мозга: тотальная агенезия мозолистого тела, сопряженная со специфической заднероговой вентрикуломегалией и дисплазией верхних церебеллярных ножек (рис. 3).

Генетические исследования. Кариотип: 46XX, inv 4 (p16 q27). Методом флуоресцентной гибридизации in situ в регионе инверсии диагностирована несбалансированная транслокация между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18. Консультация генетика: несбалансированная транслокация между коротким плечом хромосомы 4 и длинным плечом хромосомы 18. В литературе данная мутация не описана.

Особенности течения эпилепсии (табл. 3) и динамика электроэнцефалографических исследований (табл. 4). Запись всех ЭЭГ проводилась на системах с 13 электродами (окружность головы <40 см). Зарегистрировано мультирегиональное замедление в сочетании с мультирегиональной эпилептиформной активностью с акцентом в центральных и, чаще, теменно-затылочно-височных отделах. Отмечается смена латерализации и локализации доминирующего фокуса от исследования к исследованию, а также формирование коротких пробегов (до 5–7 с) региональной эпилептиформной активности с последующими длительными эпохами, свободными от эпилептиформной активности. Индекс представленности эпилептиформной активности в бодрствовании варьирует от низкого до среднего, во сне с увеличением возраста отмечается постепенное нарастание индекса. В целом, учитывая вариабельность фокусов и индекса эпилептиформной активности в динамике, ЭЭГ более характерна для генетических фокальных эпилепсий (рис. 4–9).

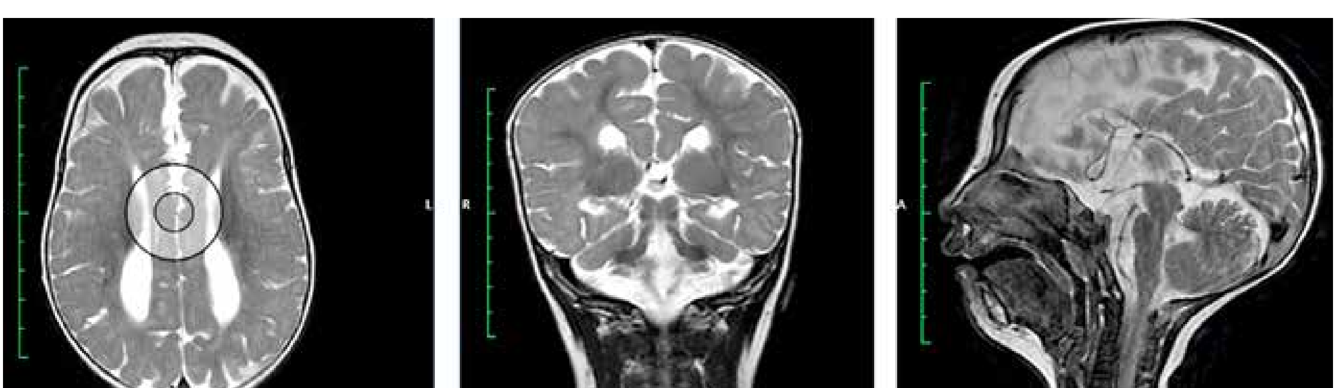


Рис. 3. Пациентка Е., магнитно-резонансная томография, пояснения в тексте

Fig. 3. Patient E., magnetic resonance imaging (explanations are provided in the text)

Таблица 3. *Особенности течения эпилепсии у пациентки Е.*

Table 3. *Characteristics of epilepsy in patient E.*

Возраст Age	**Семиология приступа** Type of seizures	**Терапия** Therapy
9,5 мес 9.5 months	Клонические подергивания конечностей Clonic twitching of limbs	Конвулекс 150 мг/сут (39,5 мг/кг/сут) Convulex 150 mg/day (39.5 mg/kg/day)
1 год 1 year	Правосторонний гемиклонический приступ на фоне острой респираторной вирусной инфекции, лихорадки Right-sided hemiclonic seizure caused by acute respiratory viral infection and fever	Конвулекс 160 мг/сут (38 мг/кг/сут). Кеппра 2 мл 2 раза в день (95 мг/кг/сут, концентрация леветирацетама до приема препарата – 44 мкг/мл при норме 12–37 мкг/мл) Convulex 160 mg/day (38 mg/kg/day). Keppra 2 ml two times a day (95 mg/kg/day; concentration of levetiracetam drug administration was 44 µg/ml with a reference range of 12–37 µg/ml)
1 год 4 мес 1 year and 4 months	Правосторонний гемиклонический приступ на фоне острой респираторной вирусной инфекции, лихорадки Right-sided hemiclonic seizure caused by acute respiratory viral infection and fever	Конвулекс 160 мг/сут (38 мг/кг/сут). Постепенная отмена кеппры. Трилептал 120 мг/сут (28,5 мг/кг/сут) Convulex 160 mg/day (38 mg/kg/day). Gradual cessation of keppra. Trileptal 120 mg/day (28.5 mg/kg/day)
1 год 10 мес 1 year and 10 months	Левосторонний гемиклонический приступ с переходом в билатеральный тонико-клонический, на фоне острой респираторной вирусной инфекции, лихорадки. Приступ продолжался 1 ч 20 мин. По скорой 3-кратное введение реланиума по 5 мг, суммарная доза 15 мг Left-sided hemiclonic seizure turned into bilateral tonic-clonic seizure due to acute respiratory viral infection and fever. The seizure lased for 1 hour and 20 minutes. The patient received three 5-mg doses of Relanium (15 mg in total)	Конвулекс 210 мг/сут. Концентрация вальпроевой кислоты до приема препарата – 86 мкг/мл. Кеппра 400 мг/сут (в связи с приступом мама вернула исходную дозу кеппры). Трилептал 120 мг/сут Convulex 210 mg/day. Concentration of valproic acid before drug administration was 86 µg/ml. Keppra 400 mg/day (the mother decided to use the initial dose of keppra due to the seizure). Trileptal 120 mg/day
1 год 11 мес 1 year and 11 months	Правосторонний гемиклонический приступ, купирован по скорой реланиумом 10 мг, продолжался 30 мин Right-sided hemiclonic seizure lasting for 30 min; was stopped by Relanium (10 mg)	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут, отмена конвулекса Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day; convulex was ceased
2 года 6 мес 2 years and 6 months	Правосторонний гемиклонический приступ на фоне острой респираторной вирусной инфекции Right-sided hemiclonic seizure caused by acute respiratory viral infection	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
2 года 7 мес 2 years and 7 months	Два правосторонних гемиклонических приступа на фоне острой респираторной вирусной инфекции, бронхита, субфебриллитета с интервалом в 18 дней Two right-sided hemiclonic seizures with an interval of 18 days caused by acute respiratory viral infection, bronchitis, and subfebrile temperature	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
2 года 8 мес 2 years and 8 months	Гемиклонический справа приступ, купирован реланиумом в дозе 10 м Right-sided hemiclonic seizure; stopped by Relanium (10 mg)	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
2 года 9 мес 2 years and 9 months	Гемиклонический приступ справа, купирован реланиумом в дозе 10 мг Right-sided hemiclonic seizure; stopped by Relanium (10 mg)	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
3 года 4 мес 3 years and 4 months	Фарингооральный – билатеральный тонико-клонический приступ (?), купирован после 2-кратного введения реланиума Pharyngoral bilateral tonic-clonic seizure (?), stopped after 2 doses of Relanium	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day
3 года 7 мес 3 years and 4 months	Гемиклонический приступ справа, купирован реланиумом в дозе 10 мг Right-sided hemiclonic seizure; stopped by Relanium (10 mg)	Кеппра 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут Keppra 200 mg/day; trileptal 120 mg/day

Таблица 4. *Динамика электроэнцефалографических изменений при проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга пациентки Е.*

Table 4. *Dynamics of electroencephalographic changes during video electroencephalographic monitoring of patient E.*

Возраст Age	Наличие приступов Seizures	Антиэпилептический препарат Antiepileptic drug	Основная активность Main activity	Региональное замедление Regional slowing		Эпилептиформная активность Epileptiform activity			
				Бодрствование Wakefulness	Сон Sleep	Бодрствование Wakefulness	Сон Sleep	Сон Sleep	Индекс Index
9 мес 9 months	Нет None	Нет None	4,0–5,5 Гц, норма 4.0–5.5 Hz, normal	POdex	FTCsin POdex	POdex	Низкий Low	FTsin POdex	<1 %
11 мес 11 month	Фебрильные, билатеральные клонические, левосторонний/билатеральный тонико-клонический, статусное течение Febrile, bilateral clonic, left-sided/bilateral tonic-clonic, status epilepticus	Конвулекс 150 мг/сут Convulex 150 mg/day	5–6 Гц, норма 5–6 Hz, normal	Tsin POsin Tdex POdex CPdex	Tsin Csin POsin Tdex POdex CPdex – доминирует CPdex – prevails	Tsin POsin CPdex POdex – доминирует Podex – prevails	Низкий Low	Tsin POsin CPdex – доминирует CPdex – prevails Tdex	1–5 %
1 год 4 мес 1 year and 4 months	Фебрильные, правосторонний гемиклонический, статусное течение Febrile, right-sided hemiclonic, status epilepticus	Конвулекс 210 мг/сут, кеппра 400 мг/сут Convulex 210 mg/day, keppra 400 mg/day	5–6 Гц, норма 5–6 Hz, normal	Csin – доминирует Csin – prevails POsin Tsin ЛатерЛев LaterLeft POdex Tdex	Csin – доминирует Csin – prevails POsin Tsin ЛатерЛев LaterLeft POdex Tdex	CPsin – доминирует CPsin – prevails Tsin Pdex Tdex Cz	Низкий Low	CPsin – доминирует CPsin – prevails Tsin Pdex Tdex Cz	<5 %
1 год 7 мес 1 year and 7 months	Фебрильные, альтернирующие гемиклонические, статусное течение Febrile, alternating hemiclonic, status epilepticus	Конвулекс 210 мг/сут, кеппра 3,2 мл/сут, трилептал 2 мл/сут Convulex 210 mg/day, keppra 3.2 ml/day, trileptal 2 ml/day	5,0–6,5 Гц, норма 5.0–6.5 Hz, normal	OTdex – доминирует OTdex – prevails CPdex	OTdex CPdex OTsin	OTsin – редко OTsin – rare Odex – доминирует Odex – prevails CPdex TFdex	Средний Average	OTsin Odex – доминирует Odex – prevails TFdex	10–15 %

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 15 / VOL. 15 3–4 2020

Окончание табл. 4
End of the table 4

Возраст Age	**Наличие приступов** Seizures	**Антиэпилептический препарат** Antiepileptic drug	**Основная активность** Main activity	**Региональное замедление** Regional slowing		**Эпилептиформная активность** Epileptiform activity			
				Бодрствование Wakefulness	**Сон** Sleep	**Бодрствование** Wakefulness	**Сон** Sleep	**Сон** Sleep	**Индекс** Index
1 год 10 мес 1 year and 10 months	Фебрильные, билатеральный клонический Febrile, bilateral clonic	Конвулекс 120 мг/сут, кеппра 2 мл/сут, трилептал 2 мл/сут Convulex 120 mg/day, keppra 2 ml/day, trileptal 2 ml/day	6,0–6,5 Гц, норма 6.0–6.5 Hz, normal	Fsin Psin Tsin TOdex БиТ BiT	Fsin Tsin POsin Tdex БиОТР BiOTP	Tsin Osin Tdex Odex Fdex	Низкий Low	Tsin PCsin Tdex Odex Fdex	<5 %
3 года 3 years	Фебрильные, геми- и билатеральные клонические, билатеральный тонико-клонический Febrile, hemilateral and bilateral clonic, bilateral tonic-clonic	Кеппра 2 мл/сут, трилептал 2 мл/сут Keppra 2 ml/day, trileptal 2 ml/day	6,0–6,5 Гц, норма 6.0–6.5 Hz, normal	Csin OPsin Tsin TFdex БиТ BiT	Без сна No sleep	Psin – доминирует Psin – prevails Tsin POdex Cz	Ниже среднего Below the average	Без сна No sleep	Без сна No sleep
4 года 4 мес 4 years and 4 months	Ремиссия с 18 лет Remission since the age of 18	Кеппра 2 мл/сут, трилептал 2 мл/сут Keppra 2 ml/day, trileptal 2 ml/day	Дизритмичная, 5–6 Гц, 6–7 Гц Dysrhythmic, 5–6 Hz, 6–7 Hz	TOsin TOdex – доминирует TOdex – prevails БиТ BiT	Fsin TOsin TOdex – доминирует TOdex – prevails FCdex	Tsin Psin Tdex Fdex БиТ BiT	Низкий Low	Fsin Tsin Psin Tdex БиТ BiT	40–50 %, в целом не более 15 % 40–50 %; ≤15 % in total

***Примечание.** Sin – лево; Dex – право; F – лобная область; FT – лобно-височная область; PO – теменно-затылочная область; C – центральная область; FC – лобно-центральная область; OP – затылочно-теменная область; T – височная область; TF – височно-лобная область; OT – затылочно-височная область; P – теменная область; FTC – лобно-височно-центральная область; БиТ – битемпоральный разряд; O – затылочная область; CP – центрально –теменная область; БиОТР – биокципито-темпоро-париетальный разряд; Cz – центральная вертексная область; PC – теменно-центральная область; ЛатерЛев – латерализованный разряд по электродам левого полушария*

Note. Sin – left; Dex – right; F – frontal area; FT – frontotemporal area; PO – parietooccipital area; C – central area; FC – frontocentral area; OP – occipitoparietal area; T – temporal area; TF – temporofrontal area; OT – occipitotemporal area; P – parietal area; FTC – frontotemporal-central area; BiT – bitemporal discharge; O – occipital area; CP – centroparietal area; BiOTP – bioccipito-temporoparietal discharge; Cz – central vertex area; PC – parietocentral; LaterLeft – lateralized discharge from the electrodes on the left hemisphere

Рис. 4. *Пациентка Е., 9 мес. Электроэнцефалография, сон: региональная эпилептиформная активность в структуре регионального замедления в левой височной (доминирует) и правой теменно-затылочной областях, низкого индекса*

Fig. 4. *Patient E., 9 months. Electroencephalogram during sleep: regional epileptiform activity within regional slowing in the left temporal (prevails) and right parietooccipital areas; low index*

Рис. 5. *Пациентка Е., 11 мес. Электроэнцефалография, сон: ритмичное региональное замедление с включением эпилептиформной активности с акцентом в правой теменно-центральной области*

Fig. 5. *Patient E., 11 months. Electroencephalogram during sleep: rhythmic regional slowing and epileptiform activity with its focus located in the right parietocentral area*

По семейным обстоятельствам (рождение младшего ребенка в семье) родители не обращались к эпилептологу в возрасте девочки с 2,6 до 4 лет, в течение этого периода произошло 7 фебрильно провоцируемых приступов, которые быстро купировались реланиумом. Терапия не менялась. Таким образом, всего отмечалось 13 приступов. С 3 лет 7 мес эпилептические приступы не повторяются. Ребенок продолжает принимать кеппру 200 мг/сут, трилептал 120 мг/сут (масса тела ребенка – 5300 г). На консультативном приеме в возрасте

Рис. 6. *Пациентка Е., 1 год 7 мес. Электроэнцефалография, бодрствование: региональное замедление в правых затылочно-височной и центрально-теменной областях с включением эпилептиформной активности среднего индекса с акцентом в правых затылочной, затылочно-височной областях*

Fig. 6. *Patient E., 1 year and 7 months. Electroencephalogram during wakefulness: regional slowing in the right occipitotemporal and centroparietal areas and intermediate-index epileptiform activity with its focus located in the right occipital and occipitotemporal areas*

Рис. 7. *Пациентка Е., 1 год 10 мес. Электроэнцефалография, бодрствование: региональное замедление в левой височно-затылочной области с включением эпилептиформной активности низкого индекса*

Fig. 7. *Patient E., 1 year and 10 months. Electroencephalogram during wakefulness: regional slowing in the left temporooccipital area with low-index epileptiform activity*

4 лет принято решение оставить прежнюю терапию (кеппра, трилептал) и провести видеоэлектроэнцефалографический мониторинг в 5 лет. Также рекомендована мягкая реабилитация (трофический массаж, лечебная физкультура) с целью профилактики контрактур. Применение кислорода при снижении сатурации.

В литературе не описана мутация, выявленная у пациентки Е.

Инверсии хромосом у человека и их клиническая значимость мало изучены. Частота встречаемости в человеческой популяции инверсий хромосом составляет около 1 %. Клиническая картина инверсии именно

Рис. 8. *Пациентка Е., 3 года. Электроэнцефалография, бодрствование: пробеги ритмичного регионального замедления в левых теменно-височно-затылочных отделах с включением эпилептиформной активности с акцентом в теменной и височной областях*

Fig. 8. *Patient E., 3 years old. Electroencephalogram during wakefulness: segments of rhythmic regional slowing in the left parieto-temporo-occipital areas and epileptiform activity with its focus located in the parietal and temporal areas*

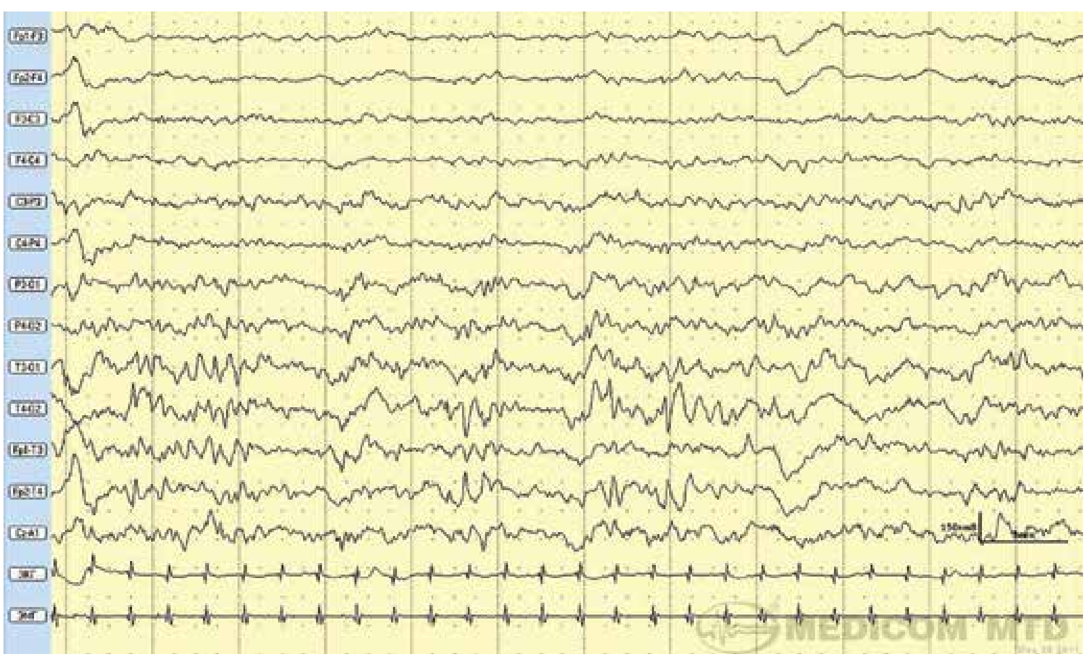


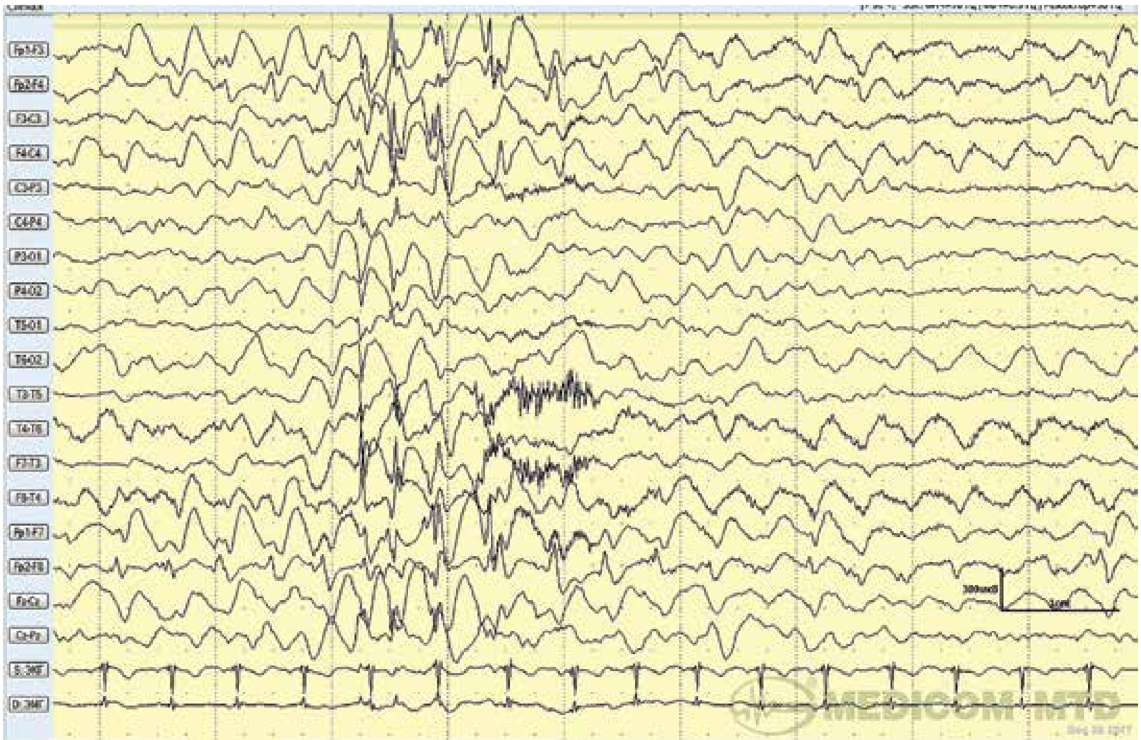
Рис. 9. *Пациентка Е., 4 года. Электроэнцефалография, бодрствование: пробеги регионального замедления с включением эпилептиформной активности в височных отделах, D >S*

Fig. 9. *Patient E., 4 years old. Electroencephalogram during wakefulness: segments of regional slowing with epileptiform activity in the temporal areas; D >S*

хромосомы 4 представлена единичными описаниями, что объясняется крайней редкостью данной мутации. Тяжесть клинических проявлений зависит от того, имеет место сбалансированная мутация (в этом случае человек может быть клинически здоровым носителем, описаны даже семейные случаи сбалансированной инверсии хромосомы 4) или несбалансированная. В случае несбалансированной мутации клиническая картина зависит от размера инверсии, расположения точек разрыва, размера участков дупликации и делеции [6].

Клинический пример семейной сбалансированной инверсии хромосомы 4 описан F. Stipoliev (2002).

а



б

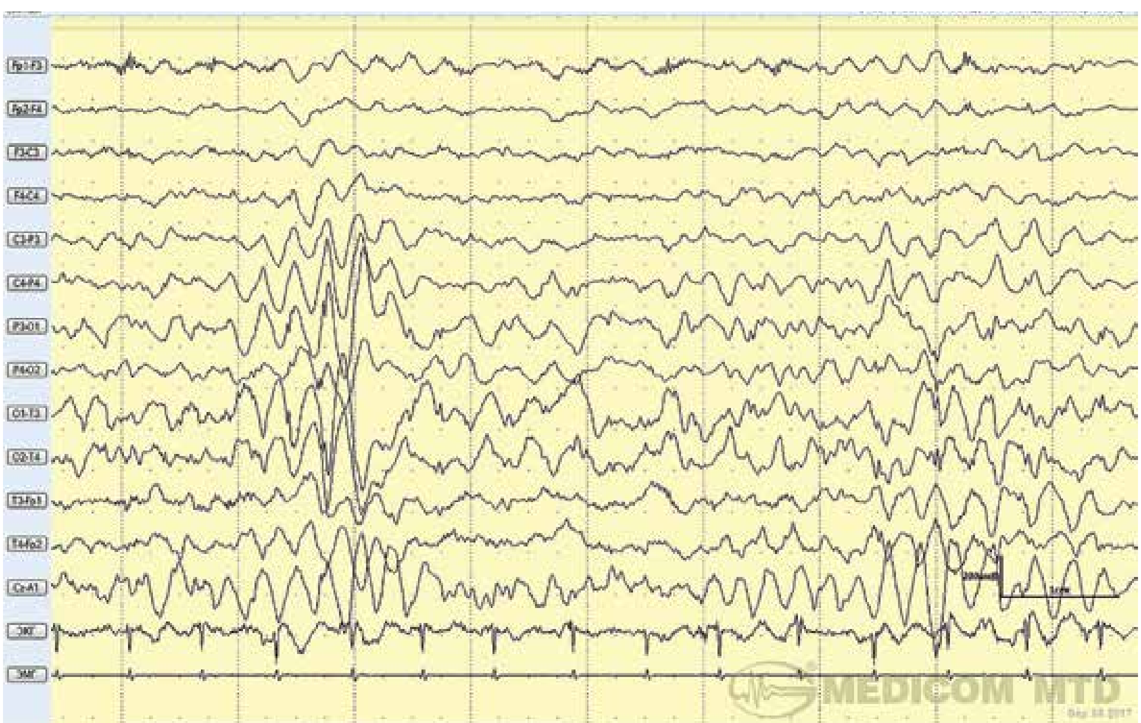


Рис. 10. *Дифференциальный диагноз: пример электроэнцефалограмм пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна: а – электроэнцефалография, бодрствование: региональное замедление в передних отделах + FIRDA, эпилептиформная активность в правой лобной области, бифронтально и диффузно с акцентом в передних и задних отделах, индекс высокий. Во сне индекс высокий; б – электроэнцефалография, бодрствование: региональное замедление в задних отделах + OIRDA, эпилептиформная активность в правой и левой затылочных областях, а также биокципитально высокого индекса. Во сне индекс эпилептиформной активности высокий*

Fig. 10. *Differential diagnosis: example of electroencephalograms of patients with Wolf–Hirschhorn syndrome: a – electroencephalogram during wakefulness: regional slowing in the anterior areas + FIRDA; epileptiform activity in the right frontal region, bifrontally, and diffusely with a focus in the anterior and posterior areas, high index. During sleep, the index is also high; б – electroencephalogram during wakefulness: regional slowing in the posterior areas + OIRDA; epileptiform activity in the right and left occipital areas, as well as high-index bioccipital epileptiform activity. During sleep, the index of activity is high*

а

б

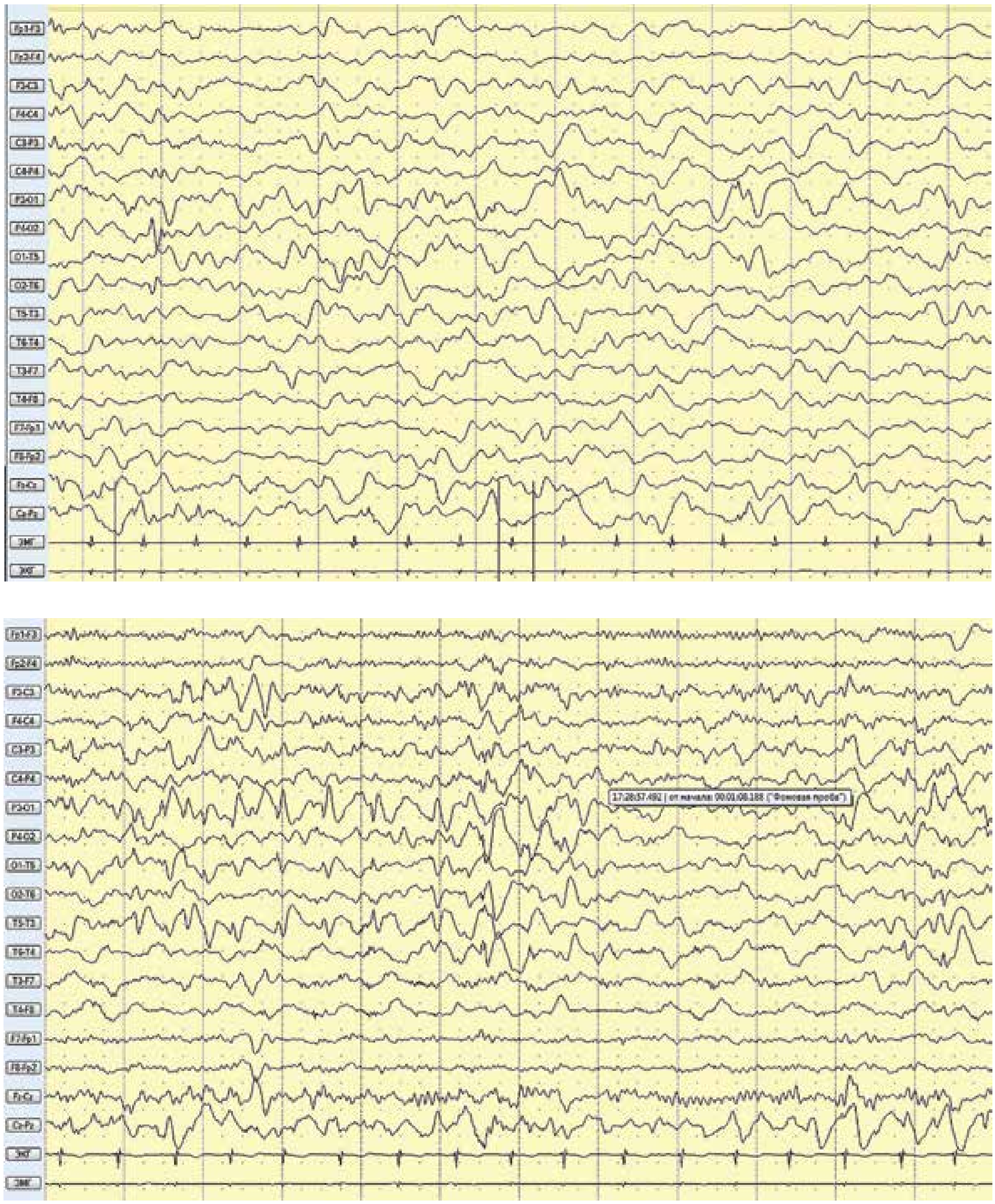


Рис. 11. *Дифференциальный диагноз: пример электроэнцефалограммы пациента с делецией длинного плеча хромосомы 18. Исследование проводилось на 19-электродной системе. На электроэнцефалограмме регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность в структуре регионального замедления с акцентом в затылочно-височно-теменных отделах, без четко доминирующего фокуса. В бодрствовании индекс представленности эпилептиформной активности низкий. Во сне с увеличением возраста отмечается постепенное нарастание индекса до средних и выше среднего значений: а – пациентка Е., 4 года, ЭЭГ, электроэнцефалография: региональная эпилептиформная активность в левой и правой затылочных областях низкого индекса в структуре регионального замедления. Индекс представленности низкий; б – пациентка Е., 5 лет, электроэнцефалография, сон: мультирегиональная эпилептиформная активность в структуре регионального замедления в левой затылочной (доминирует), левой центральной, правой затылочно-височной и центральной вертексной областях, индексом выше среднего*

Fig. 11. *Differential diagnosis: example of electroencephalogram of patients with deletion of the long arm of chromosome 18. The examination was performed using a 19-electrode system. The electroencephalogram demonstrates multi-regional epileptiform activity within regional slowing registered primarily in the occipito-temporo-parietal areas without a clearly dominant focus. During wakefulness, epileptiform activity index is low. During sleep, there was a gradual increase in the index with age (up to moderate and high): а – patient E., 4 years old, electroencephalogram: regional low-index epileptiform activity in the left and right occipital areas within regional slowing. The index is low; б – patient E., 5 years old, electroencephalogram during sleep: multi-regional high-index epileptiform activity within regional slowing registered in the left occipital (prevails), left central, right occipitotemporal, and central vertex areas*

При проведении амниоцентеза у здоровой женщины 37 лет на 16-й неделе беременности цитогенетический анализ выявил кариотип плода 46XX inv(4)(pl6.q12). Мутация сбалансированная. Та же мутация выявлена у отца и старшего ребенка в семье. Ультразвуковое исследование плода пороков развития не выявило. Ребенок родился на 38-й неделе путем кесарева сечения по показаниям матери, с массой тела 3730 и ростом 51 см. Оценка по шкале Апгар – 9/10 баллов. Перинатальный период протекал без осложнений, далее девочка развивалась по возрасту [7].

По данным литературы, клиническая картина несбалансированной инверсии хромосомы 4, сопровождающейся дупликациями, делециями и даже транслокациями генетического материла с других хромосом, в целом соответствует клинике синдрома Вольфа–Хиршхорна [1–4].

G.A. Paskulin и соавт. (2009) описали девочку в возрасте 4 лет, клинически похожую на нашу пациентку. Клиническая картина включала микроцефалию, множественные малые аномалии лица, конечностей, врожденный порок сердца, мышечную гипотонию, задержку развития, эпилепсию. Кариотип родителей в норме. Секвенирование экзома показало дупликацию участка 4p13 → 4p16.3 [5].

Источником несбалансированной мутации может являться один из родителей, носитель сбалансированной мутации. A. Villa и соавт. в 1995 г. описали следующий случай. В семье проведено цитогенетическое исследование в связи с рождением мальчика с множественными пороками развития и дупликацией (4q), что было расценено как синдром Вольфа–Хиршхорна. У его фенотипически здоровой матери выявлена сбалансированная перицентрическая инверсия хромосомы 4 [4, 9].

Клинические проявления синдрома Вольфа–Хиршхорна зависят от протяженности делеции короткого плеча хромосомы 4: лицевой дисморфизм, задержка роста, умственная отсталость и эпилепсия [10]. Клиническая картина пациентки Е. соответствует тяжелой форме синдрома Вольфа–Хиршхорна по классификации Zollino: тяжелая умственная отсталость, выраженная задержка физического развития, микроцефалия, отсутствие самостоятельной ходьбы, сколиоз, лицевые аномалии (гипертелоризм, низко посаженные уши, микрогнатия), эпилепсия, склонность к инфекциям верхних дыхательных путей, отсутствие выраженных аномалий развития внутренних органов. Магнитно-резонансная томография головного мозга выявляет гипоплазию мозолистого тела, гипоплазию/аплазию задней доли мозжечка, фокальные кортикальные дисплазии. Эпилепсия при синдроме Вольфа–Хиршхорна встречается в 80–90 % случаев, имеет некоторые специфические особенности и характеризуется фармакорезистентным течением. Средний возраст дебюта приступов – 9 мес (от 5 мес до 2 лет). Характерно несколько типов приступов: гемиклонические, фебрильно-провоцируемые, инфантильные спазмы, эпилептический статус. С возрастом частота приступов снижается [10].

Первоначальный диагноз, основанный на кариотипе, как будто подтверждал у нашей пациентки синдром Вольфа–Хиршхорна (рекомбинантная хромосома 4, состоящая из несбалансированной перицентрической инверсии). Однако ЭЭГ-картина пациентки Е. не сопровождается характерными для синдрома Вольфа–Хиршхорна паттернами. У пациентов с синдромом Вольфа–Хиршхорна на ЭЭГ регистрируется региональная, билатеральная и диффузная эпилептиформная активность высокого индекса в структуре регионального замедления, специфические паттерны FIRDA (frontal intermittent rhythmic delta activity, периодическая ритмичная лобная дельта-активность) и OIRDA (occipital intermittent rhythmic delta activity, периодическая ритмичная затылочная дельта-активность), с акцентом в передних и, реже, задних отделах, причем индекс представленности значительно выше (рис. 10). Учитывая наличие в зоне инверсии хромосомы 4 части длинного плеча хромосомы 18, мы сравнили ЭЭГ нашей пациентки и ЭЭГ пациентов с мутацией хромосомы 18 (рис. 11). Исследования проводились в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. Было выявлено сходство между этими случаями. У пациентки Е. регистрируются региональное замедление и региональная эпилептиформная активность в задних отделах с 2 сторон, без четкого латерализационного акцента. ЭЭГ-картина у пациентов с мутацией длинного плеча хромосомы 18 более «легкая», индекс представленности эпилептиформной активности ниже.

По данным обзора A. Verrotti и соавт. (2015), транслокация или делеция 18q характеризуется эпилепсией с дебютом до 1-го года, с фокальными моторными приступами в сочетании с апноэ и мультифокальной эпилептиформной активностью (центральная, височная, теменная, затылочная области), а также относительно доброкачественным течением [8].

Таким образом, детальный анализ клинико-электроэнцефалографической картины эпилепсии, связанной с хромосомными нарушениями, может помочь определить фенотип заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Beaujard M.P., Jouannic J.M., Bessières B. et al. Prenatal detection of a *de novo* terminal inverted duplication 4p in a fetus with the Wolf–Hirschhorn syndrome phenotype. Prenat Diagn 2005;25(6):451–5.
2. Chen C.P., Su Y.N., Chen Y.Y. et al. Wolf–Hirschhorn (4p–) syndrome: prenatal diagnosis, molecular cytogenetic characterization and association with a 1.2-Mb microduplication at 8p22-p21.3 and a 1.1-Mb microduplication at 10p15.3 in a fetus with an apparently pure 4p deletion. Taiwan J Obstet Gynecol 2011;50(4):506–11. DOI: 10.1016/j.tjog.2011.10.019.
3. Hirsch B., Baldinger S. Pericentric inversion of chromosome 4 giving rise to dup(4p) and dup(4q) recombinants within a single kindred. Am J Med Genet 1993;45(1):5–8.
4. Malvestiti F., Benedicenti F., De Toffol S. et al. Recombinant chromosome 4 from a familial pericentric inversion: prenatal and adulthood wolf-hirschhorn phenotypes. Case Rep Genet 2013;2013:306098. DOI: 10.1155/2013/306098.
5. Paskulin G.A., Riegel M., Cotter P.D. et al. Inv dup del(4)(:p13→p16.3::p16.3→qter) in a girl without typical manifestations of Wolf–Hirschhorn syndrome. Am J Med Genet A 2009;149A(6):1302–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.32888.
6. Puig M., Casillas S., Villatoro S., Cáceres M. Human inversions and their functional consequences. Brief Funct Genomics 2015;14(5):369–79. DOI: 10.1093/bfgp/elv020.
7. Stipoljev F., Stanojevic M., Kurjak A. Familial pericentric inversion of chromosome 4: inv(4)(p16.1q12). Clin Genet 2002:61:386–8.
8. Verrotti A., Carelli A., di Genova L., Striano P. Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review. Seizure 2015;32:78–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.09.013.
9. Villa A., Urioste M., Carrascosa M.C. et al. Pericentric inversions of chromosome 4: report of a new family and review of the literature. Clin Genet 1995;48(5):255–60.
10. Zollino M., Murdolo M., Marangi G. et al. On the nosology and pathogenesis of Wolf–Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. Am J Clin Genet C 2008;148(4):257–69.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.
Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 08.08.2020. **Принята к публикации:** 09.10.2020.
Article received: 08.08.2020. **Accepted for publication:** 09.10.2020.

Памяти Ларисы Васильевны Калининой (1927–2020)

Лариса Васильевна Калинина родилась 7 января 1927 г. в г. Сухуми Грузинской ССР в семье военнослужащего. В 1944 г. в связи со служебным переводом отца семья переехала в г. Вильнюс Литовской ССР, где в 1945 г. Лариса Васильевна окончила среднюю школу. В том же году она поступила на медицинский факультет Вильнюсского государственного университета, который успешно окончила в 1950 г.

После окончания университета в течение 3 лет, с 1950 по 1953 г., работала врачом-педиатром детской городской больницы Вильнюса. Затем семья переехала в Москву, где Лариса Васильевна продолжила работать педиатром в поликлинике. В 1956–1958 гг. обучалась в клинической ординатуре по неврологии на базе Детской городской больницы № 1 (ныне – Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы). После окончания ординатуры несколько месяцев работала старшим ординатором, но уже в 1958 г. была назначена на должность заведующей неврологическим отделением Детской городской больницы № 1, и в этой должности проработала до 1964 г. Одновременно в 1959–1964 гг. начала заниматься преподавательской деятельностью и проводила в своем отделении занятия по неврологии для студентов медицинского училища Мосгорздрава.

В 1964 г. профессор Левон Оганесович Бадалян организовал кафедру нервных болезней педиатрического факультета во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и пригласил на должность ассистента Л.В. Калинину. С 1964 по 1967 г. она – ассистент кафедры, с 1967 по 1974 г. – доцент, с 1974 г. работала профессором кафедры (ныне – кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). Необходимо сказать, что в то время детская неврология только начинала развиваться как раздел общей неврологии, и кафедра сразу заняла лидирующие позиции в мире как по изучению нейроинфекций, так и по исследованиям наследственных заболеваний нервной и нервно-мышечных систем у детей.

7 сентября 2020 г. в возрасте 93 лет ушла из жизни профессор Лариса Васильевна Калинина, выдающийся российский ученый в области детской неврологии и нейронаук, врач с огромным опытом работы, блестящий педагог и лектор, добрый и мудрый человек.

В 1967 г. Лариса Васильевна защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Базальные арахноидиты у детей», а в 1973 г. ей была присуждена ученая степень доктора медицинских наук. Тема ее докторской диссертации – «Врожденные аномалии сосудов головного мозга у детей». В этой области были сделаны передовые в то время научные открытия по проблемам наследственного иммунодефицита, на модели болезни Луи–Бар (атаксии–телеангиэктазии), что способствовало интенсивному развитию другой науки – иммунологии.

Одновременно с работой на кафедре в 1970-е годы Л.В. Калинина работала старшим научным сотрудником академической группы Ю.М. Лопухина в НИИ сердечно-сосудистой хирургии АМН СССР. Этой группой впервые в мире была сделана трансплантация вилочковой железы при наследственной атаксии–телеангиэктазии у детей.

С 1982 г. в течение многих лет она была ученым секретарем специализированного Ученого совета № 3 во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, а также членом нескольких проблемных комиссий Университета, Министерства здравоохранения РСФСР, Министерства здравоохранения СССР. Ее всегда отличала глубокая принципиальность при отборе диссертационных работ для защиты, и одним из главных вопросов при этом был вопрос: «Что нового в Вашей работе?»

С 1987 по 2010 г. (23 года!) Лариса Васильевна работала главным внештатным специалистом детским неврологом Мосгорздрава, затем – Департамента здравоохранения г. Москвы. Предпринимала много усилий по усовершенствованию оказания медицинской помощи детям с заболеваниями нервной системы и организовала первую в стране специализированную городскую научно-консультативную поликлинику.

Л.В. Калинина внесла значительный вклад в разработку актуальных проблем детской неврологии – в изучение нейроинфекций, наследственных и врожденных заболеваний нервной системы; имеет работы по острым нарушениям мозгового кровообращения у детей, по эпилепсии и другим пароксизмальным состояниям; разрабатывала вопросы нейрореабилитации.

Имея огромный опыт работы в практической медицине, Л.В. Калинина показала себя блестящим диагностом: обладая тонкой интуицией, она могла установить сложнейшие диагнозы и разобраться в сложных хитросплетениях симптомов и особенностях течения болезней нервной системы у детей.

Л.В. Калинина – автор около 200 научных работ. Среди них руководства и монографии, включая «Руководство по методике исследования нервной системы» (Москва, 1968; соавторы Л.О. Бадалян и др.), «Наследственные болезни у детей» (Ташкент, 1980; соавторы Л.О. Бадалян и др.), «Наследственные болезни обмена и факоматозы» (Москва, 1981; соавтор Е.И. Гусев), «Гидроцефалия и тимомегалия» (Баку, 1992; соавторы Т.К. Кадырова и др.).

Лариса Васильевна Калинина была человеком высоких нравственных и душевных качеств. Она много внимания уделяла обучению и воспитанию молодых специалистов. Всегда была корректна, доброжелательна и в то же время принципиальна в отношении соблюдения врачебной этики, предъявляя высокие требования к выполнению норм и правил врачебной работы. Она всегда была опорой и поддержкой в работе заведующему кафедрой академику Л.О. Бадаляну и находилась рядом с ним буквально до последних минут его жизни. Долгое время Лариса Васильевна работала вторым профессором на кафедре, которой заведовал профессор А.С. Петрухин, являлась куратором неврологического отделения Морозовской больницы.

Обладая поразительной выдержкой и тактом, она всегда дипломатично решала многие врачебные спорные вопросы, и потому ее охотно приглашали для участия во врачебных консилиумах. Долгие годы, являясь консультантом в то время 4-го Главного управления Минздрава СССР, Лариса Васильевна участвовала в консилиумах по лечению детей и внуков высшего руководства страны, за это ее высоко оценил начальник Управления академик Е.И. Чазов.

Лариса Васильевна Калинина имеет благодарности от Министерства здравоохранения РСФСР, в 2003 г. награждена медалью «За заслуги перед Отечеством» III степени.

Лариса Васильевна Калинина ушла из жизни 7 сентября 2020 г. Она была человеком высоких профессиональных и душевных качеств, человеком большого жизненного опыта и мудрости и оставила благодарность и теплые воспоминания в сердцах своих пациентов, коллег и учеников. Для нас она олицетворяет целую эпоху развития детской неврологии, нашего профессионального становления, от первых дней на кафедре нервных болезней. Лариса Васильевна всегда была рядом с нами, и мы с благодарностью помним ее мудрые советы в любых профессиональных вопросах и самых сложных жизненных ситуациях.

С благодарностью,
сотрудники, коллеги, ученики.
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева