

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

# ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Эффективность и переносимость  
перампанела в лечении эпилепсии у детей  
и подростков*

*Возможности терапии при заболеваниях  
спектра оптиконевромиелита*

*Синдром Веста при синдроме Кабуки*

*Синдром CADASIL и демиелинизация:  
dual pathology?*

*Симптоматический бессудорожный  
эпилептический статус у пациентки  
с острым лимфобластным лейкозом*

*Электроэнцефалографическая локализация  
зон патологической активности  
в динамике при доброкачественных  
возрастзависимых локализационно-  
обусловленных формах эпилепсии*

*Особенности диагностики и лечения  
сдавления мозга при патологии системы  
гемостаза у детей раннего возраста*



ТОМ 16

№

4

2 0 2 1

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

# РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

[www.rjcn.ru](http://www.rjcn.ru)

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

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

О С Н О В А Н   В   2 0 0 6   Г .

ТОМ 16  
№ 4  
2 0 2 1

**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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Статьи направлять *ответственному секретарю* О.А. Пылаевой  
e-mail: [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru)

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

*Редактор* А.В. Лукина  
*Корректор* Т.Н. Помилуйко  
*Дизайн* Е.В. Степанова  
*Верстка* Е.В. Степанова

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

*Руководитель проекта*  
А.В. Донских,  
+7 (499) 929-96-19,  
[a.donskih@abvpress.ru](mailto: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.

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

**Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.**

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

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

Русский журнал детской неврологии.  
2021. Том 16. № 4. 1–88.  
Сдано в печать: 21.01.2022.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083  
Отпечатано в типографии «Мэйл Текнолоджи», 105082, Москва, Переведеновский переулок, д. 13, строение 16.

Тираж 2000 экз. Бесплатно  
[www.rjcn.ru](http://www.rjcn.ru)

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

#### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

#### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

**Маслова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделом психозомоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

**Карлов Владимир Алексеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ (Москва, Россия)

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

**Федин Анатолий Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАЕН, первый проректор – проректор по учебной работе и заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

#### ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

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

# RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

[www.rjcn.ru](http://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. 16  
№ 4  
2021

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](mailto:abv@abvpress.ru)  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent to Secretary  
in Charge O.A. Pylaeva  
e-mail: [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru)

Coordinator of public relations,  
journalist E.K. Moiseeva

**Editor A.V. Lukina**

*Proofreader T.N. Pomiluyko*

*Designer E.V. Stepanova*

*Maker-up E.V. Stepanova*

*Subscription & Distribution Service:*

**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
[base@abvpress.ru](mailto:base@abvpress.ru)

*Project Manager*

**A.V. Donskih, +7 (499) 929-96-19,**  
[a.donskih@abvpress.ru](mailto: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).*

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

**The editorial board  
is not responsible  
for advertising content.**

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

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

Russkiy Zhurnal Detskoy Nevrologii.  
2021. Volume 16. № 4. 1–88.  
Submitted: 21.01.2022.

© PH “ABV-Press”, 2021

Pressa Rossii catalogue index:  
88083

Printed at the Mail Technology Ltd.  
Build. 16, 13 Perevedenovsky lane,  
105082 Moscow.

2000 copies. Free distribution.

[www.rjcn.ru](http://www.rjcn.ru)

**EDITOR-IN-CHIEF**

**Petrukhin Andrey S., MD, PhD, Professor of Department of Neurology and Neurosurgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Full Member of the International Association of Child Neurologists, European Academy of Epilepsy (EUREPA), Royal Medical Society of Great Britain (Moscow, Russia)**

**DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF**

**Mukhin Konstantin Yu., MD, PhD, Professor, Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, Full Member and Expert of the EUREPA (Moscow, Russia)**

**SECRETARY IN CHARGE**

**Pylayeva Olga A., Neurologist, Epileptologist, Assistant to the Head of Clinic of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia)**

**EDITORIAL BOARD**

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

**Belopasov Vladimir V., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)**

**Belousova Elena D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Vlasov Pavel N., MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Guzeva Valentina I., MD, PhD, Professor, Chief Child Neurologist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)**

**Zykov Valeriy P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Malmberg Sergey A., MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)**

**Maslova Olga I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the National Medical Research Center of Children's Health (Moscow, Russia)**

**Prusakov Vladimir F., MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)**

**Rudakova Irina G., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)**

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

**EDITORIAL COUNCIL**

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

**Karlov Vladimir A., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the State Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)**

**Kotov Sergey V., MD, PhD, Professor, Chief Neurologist of the Moscow Region, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)**

**Fedin Anatoly I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**FOREIGN EDITORS**

**Dravet Charlotte, Psychiatrist, Epileptologist, President of the French League Against Epilepsy and Member of the Committee for Classification of Various Types of Epilepsy of International League Against Epilepsy (Marseilles, France)**

**Dulac Oliver, Professor, Neuropediatrician, President of the Scientific Council of the French Foundation for Epilepsy Research (Paris, France)**

**Holthausen Hans, MD, Professor, Member Scientific Board of Schön Klinik (Pediatrician, Neuropediatrics, Epileptology) (Vogtareuth, Germany)**

**Kluger Gerhard, MD, Professor of University of Salzburg, senior consultant of Neuropediatrics and Neurological Rehabilitation of the Epilepsy Center for Children and Adolescents Schön Klinik (Vogtareuth, Germany)**

## ЖУРНАЛЫ

Scopus

### ОНКОУРОЛОГИЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

### АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

### РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

### Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### ОНКОПАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

### НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ КЛИНИЦИСТ

Российский  
Биотерапевтический  
Журнал  
Rossiysky Bioterapevtichesky Zhurnal

САРКОМЫ  
костей, мягких тканей  
и опухоли кожи

СА A Cancer Journal  
for Clinicians.  
Русское издание

Scopus

### Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
ЖУРНАЛ

Scopus

### ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

### УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ

Платный вариант журнала  
доступен по адресу:  
<http://amo.abvpress.ru/jour>

Scopus

### ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus

### НЕЙРОХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

### Тазовая хирургия и онкология

ИЗДАНИЕ  
для специалистов в области  
диагностики и лечения  
онкологического рака

## ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня  
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ  
КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ  
СЕГОДНЯ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство  
и гинекология  
СЕГОДНЯ  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Гастроэнтерология  
СЕГОДНЯ

Московская  
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
СЕГОДНЯ

НЕВРОЛОГИЯ  
СЕГОДНЯ  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА  
ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова*

**Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии у детей и подростков  
(опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки) . . . . . 8**

*О.В. Беляев, А.В. Стаховская, Н.А. Резван*

**Электроэнцефалографическая локализация зон патологической активности в динамике  
при доброкачественных возрастзависимых локализационно-обусловленных формах эпилепсии. . . . . 31**

*М.Л. Лагунавичене, С.Н. Ларионов, Ю.А. Александров, А.В. Ливадаров,  
П.Г. Грузин, А.В. Рудакова, Е.Г. Осипова*

**Особенности диагностики и лечения сдавления мозга при патологии системы гемостаза  
у детей раннего возраста . . . . . 42**

### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*Е.С. Новикова*

**Возможности терапии при заболеваниях спектра оптиконевромиелита . . . . . 49**

*С.А. Гуляев*

**Электроэнцефалография и исследования функциональной активности головного мозга . . . . . 59**

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*М.Л. Житомирская, Е.В. Снегова, Г.В. Одинцова*

**Синдром Веста при синдроме Кабуки (обзор литературы и описание клинического случая) . . . . . 69**

*И.О. Штанг, А.С. Котов*

**Синдром CADASIL и демиелинизация: dual pathology? (Описание клинического случая). . . . . 77**

*А.Ю. Захарова, М.Ю. Бобылова*

**Симптоматический бессудорожный эпилептический статус у пациентки с острым  
лимфобластным лейкозом (клинический случай) . . . . . 81**

## CONTENTS

### ORIGINAL REPORTS

*K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova*  
**Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka’s Institute of Child Neurology and Epilepsy) . . . . . 9**

*O.V. Belyaev, A.V. Stakhovskaya, N.A. Rezyan*  
**Electroencephalographic localization of pathological activity areas in dynamics in patients with benign age-dependent focal epilepsy. . . . . 31**

*M.L. Lagunavichene, S.N. Larionov, Yu.A. Aleksandrov, A.V. Livadarov, P.G. Gruzin, A.V. Rudakova, E.G. Osipova*  
**Diagnosis and treatment of brain compression in children with hemostasis disorders . . . . . 42**

### REVIEWS AND LECTURES

*E.S. Novikova*  
**Possibilities of therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders . . . . . 49**

*S.A. Gulyaev*  
**Electroencephalography and analysis of functional brain activity . . . . . 59**

### CLINICAL CASE

*M.L. Zhitomirskaya, E.V. Snegova, G.V. Odintsova*  
**West syndrome in patients with Kabuki syndrome (literature review and case report) . . . . . 69**

*I.O. Shtang, A.S. Kotov*  
**CADASIL syndrome and demyelination: dual pathology? (a case report) . . . . . 77**

*A. Yu. Zakharova, M. Yu. Bobylova*  
**Symptomatic non-convulsive status epilepticus in a patient with acute lymphoblastic leukemia (a case report). . . . . 81**

# Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии у детей и подростков (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки)

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова

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

ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

**Контакты:** Константин Юрьевич Мухин [center@epileptologist.ru](mailto:center@epileptologist.ru)

**Введение.** Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, включая появление различных новых методов эффективного лечения резистентных форм эпилепсии у детей, по-прежнему остается достаточно высокой доля пациентов, которые не являются кандидатами для хирургического лечения и у которых невозможно применение альтернативных методов (стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета). Резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. В этих случаях особое значение имеет поиск новых антиэпилептических препаратов (АЭП).

Перампанел (Файкомпа®, ООО «Эйсай») относится к новым АЭП. Препарат имеет принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличающийся от такового у других АЭП. Перампанел – мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов постсинаптических мембран нейронов на уровне неокортекса и в гиппокампе. Эффективность и переносимость перампанела при резистентных к медикаментозной терапии фокальных приступах была доказана в клинических исследованиях III фазы. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата в дозе от 4 до 12 мг/сут достоверно снижает частоту фокальных приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости. Открытые наблюдательные исследования, а также исследования длительной терапии тоже продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при длительной терапии (до 3 лет) и длительное сохранение терапевтического эффекта. Важным преимуществом является прием препарата 1 раз в сутки, вечером, перед сном, что очень удобно для пациентов.

Перампанел (Файкомпа®) был одобрен для лечения эпилепсии в США и странах Европы в 2012 г. В 2013 г. препарат был лицензирован в России для дополнительной терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. С 29.06.2015 введено новое показание для перампанела: применение в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией.

С 07.12.2020 в России перампанел был одобрен для применения у детей в возрасте от 4 лет (с массой тела >30 кг) в политерапии фокальных и вторично-генерализованных приступов и в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией. Опубликованные на текущий момент данные по применению перампанела в российской популяции детей ограничены.

**Целью нашей работы** был анализ эффективности и переносимости перампанела у детей (4–11 лет) и подростков (12–18 лет) с эпилепсией, которые находились под наблюдением в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки.

**Материалы и методы.** Под нашим наблюдением находилось 136 пациентов (4–18 лет; 75 – мужского пола и 61 – женского пола), принимавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в нашем Институте. Пациенты были разделены на 2 группы: дети (4–11 лет;  $n = 105$ ) и подростки (12–18 лет;  $n = 31$ ).

Этиология эпилепсии включала следующие формы: структурная фокальная эпилепсия – 60 пациентов; генетическая эпилепсия – 61 пациент (включая синдромы Драве и Ангельмана, болезнь Лафоры, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022*, хромосомные микроделеции и др.); фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – 12; идиопатическая эпилепсия – 3 пациента. Во всех случаях перампанел применялся в качестве дополнительного АЭП, часто в комбинации с вальпроатом. Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в инструкции по применению (увеличение дозы по 2 мг каждые 1–2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла 4–12 мг/сут однократно на ночь.

**Результаты.** У детей (4–11 лет;  $n = 105$ ) ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях, эффективность  $\geq 50$  % – у 55 (52,4 %) пациентов, снижение частоты приступов  $< 50$  % или отсутствие эффекта – у 17 (16,2 %), аггравация приступов – у 4 (3,8 %) пациентов. Таким образом, в целом выраженный терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 84 (80 %) пациентов из 105. По субъективной оценке родителей в 23 случаях на фоне уменьшения частоты приступов у детей были отмечены улучшение развития, приобретение новых навыков (из 67 детей с когнитивными нарушениями – у 34 %). У 8 детей, ранее страдавших нарушением ночного сна (трудности засыпания, беспокойный сон, частые пробуждения), по субъективной оценке родителей было отмечено улучшение сна.

У подростков ( $n = 31$ ) ремиссия приступов была достигнута в 9 (29 %) случаях, эффективность  $\geq 50$  % – у 15 (48,4 %) пациентов, снижение частоты приступов  $< 50$  % или отсутствие эффекта – у 6 (19,4 %), аггравация приступов – у 1 (3,2 %) пациента. Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 24 (77 %) пациентов из 31.

Эффективность перампанела в общей группе у детей и подростков (4–18 лет;  $n = 136$ ) (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) отмечена у 108 (79,4 %) пациентов из 136. Общий показатель ремиссии приступов в группе детей и подростков составил 38 из 136 (27,9 %).

Введение перампанела в политерапии привело к исчезновению эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме или к значительной редукции индекса эпилептиформной активности у 38 из 112 прошедших контрольное электроэнцефалографическое исследование пациентов (более чем в 1/3 случаев).

Побочные эффекты зарегистрированы у 41 (30,1 %) пациента из 136.

Препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 15 (11 %) из 136 пациентов детского и подросткового возраста, преимущественно в связи с психиатрическими побочными эффектами (5,9 % от общего числа пациентов).

Показатель удержания на терапии перампанелом  $> 12$  мес в общей группе детей и подростков составил 107 из 136 (78,7 %).

**Заключение.** Перампанел высокоэффективен при генетической и структурной фокальной эпилепсии у детей и подростков. Препарат отличается удобным режимом приема и медленной титрацией, хорошо переносится при длительной терапии. Результаты нашего наблюдения показали, что перампанел также эффективен у детей до 12 лет, в том числе в низкой дозе 2–4 мг/сут, хорошо переносится в этой возрастной группе и удобно дозируется. Показатели эффективности и переносимости существенно не различались у детей и подростков. Наши результаты показали, что перампанел высокоэффективен у пациентов с некоторыми формами генетической эпилепсии.

Перампанел должен применяться не только при резистентных эпилепсиях, но и в качестве первого дополнительного препарата в комбинированной терапии эпилепсии, что с большой вероятностью приведет к еще более высоким показателям эффективности и лучшей переносимости.

**Ключевые слова:** эпилепсия, новый антиэпилептический препарат, перампанел, эффективность и переносимость, у детей и подростков

**Для цитирования:** Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии у детей и подростков (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):8–30. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30.

## Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy)

*K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova*

*Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108841, Russia;*

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

**Contacts:** Konstantin Yuryevich Mukhin [center@epileptologist.ru](mailto:center@epileptologist.ru)

**Background.** Despite the significant advances in epileptology, including various new effective treatments for drug-resistant epilepsy in children, there is still a relatively large proportion of patients ineligible for surgery and alternative treatments (such as vagus nerve stimulation and ketogenic diet). Drug-resistant epilepsy accounts for approximately 30 % of all forms of epilepsy and is particularly common among patients with focal seizures. The search for new anti-epileptic drugs (AEDs) is critical for these patients.

Perampanel (Fycompa®, Eisai) is a novel AED that employs a fundamentally different mechanism of action compared to existing AEDs. Perampanel is a powerful highly selective non-competitive postsynaptic AMPA receptor antagonist acting at the level of neocortex and in the hippocampus. Phase III clinical trials demonstrated its high efficacy and good tolerability in patients with drug-resistant focal seizures. Randomized placebo-controlled trials assessing the efficacy of perampanel as add-on therapy showed that perampanel at a dose of 4–12 mg/day significantly reduced the frequency of focal seizures in patients with drug-resistant epilepsy along with a good safety and tolerability profile. Open-label observational studies and studies analyzing long-term therapy also demonstrated high efficacy and safety

of long-term treatment with perampanel (up to 3 years), as well as good retention rate. The drug has a once-daily dosing schedule, which is very comfortable for patients.

In 2012, perampanel (Fycompa®) was approved for epilepsy patients in the USA and Europe. In 2013, it was approved in Russia as an add-on therapy for patients aged 12 years and older with focal and secondary generalized seizures. On 29.06.2015, it was also approved for polytherapy of generalized tonic-clonic seizures in patients aged 12 years and older with idiopathic generalized epilepsy.

On 07.12.2020, perampanel was approved for children aged 4 years and older (body weight >30 kg) as a part of polytherapy for focal and secondary generalized seizures and for children aged 7 years and older with idiopathic generalized epilepsy as a part of polytherapy for generalized tonic-clonic seizures.

Currently, there is limited evidence of perampanel efficacy in children in Russia.

**The study aimed** to evaluate the efficacy and tolerability of perampanel in children (aged 4–11 years) and adolescents (aged 12–18 years) with epilepsy treated and followed-up at Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy.

**Materials and methods.** This study included 136 patients (aged 4–18 years; 75 males and 61 females) who received perampanel and were followed-up for at least 6 months at our institution. Patients were divided into two groups: children (aged 4–11 years;  $n = 105$ ) and adolescents (aged 12–18 years;  $n = 31$ ).

The following types of epilepsy were diagnosed in study participants: structural focal epilepsy ( $n = 60$ ), genetic epilepsy ( $n = 61$ ; including Dravet syndrome, Angelman syndrome, Lafora disease, mutations in the *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022* genes, chromosome microdeletions, etc.), focal epilepsy of unknown etiology ( $n = 12$ ), idiopathic epilepsy ( $n = 3$ ). In all cases, perampanel was used as an additional AED, often in combination with valproic acid. Dose adjustment was performed according to the package insert (by increments of 2 mg either weekly or every 2 weeks) up to a therapeutic dose of 4–12 mg/day at bedtime.

**Results.** In children (aged 4–11 years;  $n = 105$ ), seizure remission was achieved in 29 cases (27.6 %). Fifty-five children (52.4 %) had  $\geq 50$  % efficacy, whereas 17 children (16.2 %) had  $< 50$  % reduction in seizure frequency or no effect. Four patients (3.4 %) reported aggravation of seizures. A significant therapeutic effect (remission or at least 50 % reduction in seizure frequency) was registered in 84 out of 105 patients (80 %). Parents of 23 children also reported better development and improved skill acquisition along with a reduced frequency of seizures (in 34 % of 67 children with cognitive disorders). Parents of 8 children who had sleeping difficulties (trouble falling asleep, restless sleep, frequent awakenings) reported an improvement of sleep.

Among adolescents ( $n = 31$ ), we observed the following parameters of treatment efficacy: 9 of them (29 %) achieved seizure remission; 15 patients (48.4%) had 50 % efficacy; 6 patients (19.4 %) had  $< 50$  % reduction in seizure frequency or no effect; one patient (3.2 %) had seizure aggravation. Thus, good therapeutic effect (remission or at least 50 % reduction in seizure frequency) was achieved in 24 out of 31 patients (77 %).

Therapy with perampanel was effective (remission or at least 50 % reduction in seizure frequency) in 108 out of 136 patients aged 4–18 years (79.4 %). The overall seizure remission rate reached 27.9 % (38 out of 136 patients).

The inclusion of perampanel into polytherapy resulted in suppression of epileptiform activity on the electroencephalogram (EEG) or in a significantly reduced index of epileptiform activity in 38 out of 112 patients who underwent follow-up EEG examination (i.e. in more than one-third of cases).

Adverse events were registered in 41 patients out of 136 (30.1 %).

Perampanel was discontinued in 15 out of 136 patients (11 %) due to tolerability issues primarily because of psychiatric adverse events (5.9 % from the total number of patients).

The 12-month retention rate in children and adolescents was 78.7 % (107 out of 136 patients).

**Conclusion.** Perampanel was highly effective in children and adolescents with genetic and structural focal epilepsy. The drug has a convenient once-daily dosing schedule with slow titration and is well tolerated by patients during long-term therapy. Our results demonstrate that perampanel is also effective in children below 12 years of age, even at a dose of 2–4 mg/day; it is well tolerated and is comfortable for use. Its efficacy and tolerability did not differ significantly between children and adolescents. Our findings suggest that perampanel is highly effective in patients with some forms of genetic epilepsy.

Perampanel should be used not only for drug-resistant epilepsy, but also as the first additional drug in combination therapy for epilepsy, since it is likely to improve treatment efficacy and ensure better tolerability.

**Key words:** epilepsy, new antiepileptic drug, perampanel, effectiveness and tolerability, in children and adolescents

**For citation:** Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Russkii zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):8–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30.

## Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, включая появление различных новых методов эффективного лечения резистентных форм

эпилепсии у детей, по-прежнему остается достаточно высокой доля пациентов, которые не являются кандидатами для хирургического лечения и у которых невозможно применение альтернативных методов

(стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета). Резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами (P. Kwan, M.J. Brodie, 2000, 2006). В этих случаях особое значение имеет поиск новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [21, 22]. Еще один подход — рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами. Длительное наблюдение показывает, что у 20–30 % пациентов с фармакорезистентной эпилепсией в дальнейшем удается достичь ремиссии при смене режима терапии [5, 10, 21, 22].

Перампанел (Файкомпа<sup>®</sup>, ООО «Эйсай») — новый АЭП, имеющий принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличающийся от такового других АЭП. Это мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата постсинаптических мембран нейронов на уровне неокортекса и в гиппокампе. Перампанел — первый и единственный на данный момент АЭП со специфическим действием на обмен глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС)) и опосредованное глутаматом возбуждение в ЦНС. Подобный ингибирующий эффект на рецепторы глутамата приводит к уменьшению нейрональной возбудимости [11, 15].

Перампанел полностью абсорбируется при пероральном приеме. Препарат связывается с белками плазмы на 95 % и метаболизируется в печени (98 % препарата) путем первичного окисления с последующей глюкуронизацией. Основные метаболиты — глюкозилированный перампанел и различные глюкуронид-конъюгаты. Предполагается, что метаболизм перампанела осуществляется преимущественно при помощи изоэнзима CYP3A4, также может участвовать CYP3A52. В терапевтической концентрации перампанел не оказывает ингибирующего или индуцирующего влияния на основные изоэнзимы CYP или UGT, однако оказывает слабый ингибирующий эффект на CYP2C8, UGT1A9 и слабый индуцирующий эффект на CYP2B6 и CYP3A4/5. Примерно 2 % перампанела выводятся в неизменном виде с мочой. Пиковая концентрация в плазме достигается через 0,25–2 ч после приема препарата [11, 25, 26].

В фармакокинетических исследованиях выявлен ряд лекарственных взаимодействий перампанела с другими АЭП и препаратами других групп [24, 25]. Мощные индукторы CYP3A4 способны ускорять метаболизм перампанела: фенитоин и окскарбазепин могут увеличивать клиренс препарата примерно в 2 раза, что приводит к снижению среднего показателя площади под кривой (AUC) на 50 %; карбамазепин — примерно в 3 раза, что приводит к снижению средних показателей  $C_{max}$  и AUC на 26 и 67 % соответственно,

средний период полувыведения уменьшается до 25 ч, возможно снижение плазменной концентрации перампанела на 2/3 (в исследованиях на здоровых добровольцах); топирамат — примерно на 20 %, что приводит к снижению среднего показателя AUC на 20 %. Перампанел может уменьшать плазменную концентрацию карбамазепина, клобазама, ламотриджина и вальпроевой кислоты не более чем на 10 %, мидазолама — на 13 %. Клиренс окскарбазепина может уменьшаться на 26 %, при этом средняя плазменная концентрация увеличивалась на 35 % при совместном применении с перампанелом. Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий перампанела с другими АЭП не описано [24, 25].

В связи с тем, что индукторы ферментов печени (фенитоин, окскарбазепин, карбамазепин и в меньшей степени топирамат) могут влиять на фармакокинетику перампанела и изменять (снижать) его концентрацию в крови, для повышения эффективности лечения перампанелом может потребоваться коррекция дозы в зависимости от сопутствующих АЭП. Это очень важно учитывать в связи с тем, что в настоящее время перампанел зарегистрирован как препарат для дополнительной терапии. Согласно инструкции по применению препарата Файкомпа, вальпроевая кислота не влияет на уровень концентрации перампанела, а перампанел снижает уровень концентрации вальпроевой кислоты менее чем на 10 % [2, 3].

Результаты недавно проведенного анализа эффективности и переносимости перампанела в качестве первой дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией и идиопатической генерализованной эпилепсией, получающих другие АЭП (E. Santamarina и соавт., 2020), с участием 149 пациентов старше 12 лет, которые находились под наблюдением в течение 12 мес после начала применения перампанела, показали, что эффективность перампанела была ниже при комбинации с АЭП — индукторами ферментов печени. Напротив, более высокие показатели эффективности были получены, когда те же дозы перампанела применялись в комбинации с ингибиторами ферментов. Авторы исследования сделали заключение о том, что коррекция дозы перампанела в зависимости от его применения в комбинации с индукторами или ингибиторами ферментов печени может повысить эффективность лечения. Удержание на терапии в течение 12 мес составило 85,2 % пациентов. Важно отметить, что перампанел продемонстрировал сопоставимую переносимость независимо от типа сопутствующих АЭП [28].

Эффективность и переносимость перампанела при резистентных к медикаментозной терапии фокальных приступах была доказана в клинических исследованиях III фазы [12, 15, 17–20, 27]. Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что

прием препарата в дозе от 4 до 12 мг/сут достоверно снижает частоту фокальных приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости. Открытые обсервационные российские и зарубежные исследования, а также исследования длительной терапии тоже продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при длительной терапии (до 3 лет) и длительное сохранение терапевтического эффекта [1, 4, 6–8, 23].

Препарат выпускается и доступен в России в форме таблеток, содержащих 2, 4, 6 и 8 мг действующего вещества. Важным преимуществом является прием препарата 1 раз в сутки, вечером, перед сном. Период полувыведения составляет в среднем 105 ч [3], это позволяет принимать препарат 1 раз в день (что очень удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии).

Прием перампанела следует начинать с дозы 2 мг/сут. Доза может быть увеличена до 4–12 мг/сут в зависимости от клинического ответа и переносимости. Титрация перампанела должна осуществляться с шагом не чаще 2 мг в неделю у пациентов, одновременно принимающих индукторы ферментов печени, и с шагом не чаще 2 мг в 2 нед у пациентов, не принимающих АЭП – индукторы ферментов печени.

Перампанел (Файкомпа®) был одобрен для лечения эпилепсии в США и странах Европы в 2012 г. [15, 17, 30]. В 2013 г. препарат был лицензирован в России для дополнительной терапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. С 29.06.2015 введено новое показание для перампанела: применение в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией [2].

С 7.12.2020 в России перампанел был одобрен для применения у детей в возрасте от 4 лет (с массой тела >30 кг) в политерапии фокальных и вторично-генерализованных приступов и в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов в возрасте 7 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией [3].

**Международный опыт применения перампанела у детей от 4 лет и подростков.** Показания к применению перампанела у детей и подростков были расширены на основании результатов рандомизированных клинических исследований, показавших эффективность и благоприятные параметры переносимости перампанела в этой возрастной группе.

J. E. Pina-Garza и соавт. (2020) опубликовали результаты *post hoc* анализа 6 рандомизированных двойных слепых исследований II и III фазы, оценивающих эффективность и безопасность дополнительной терапии перампанелом (в дозе 2–12 мг/сут) у подростков

в возрасте от 12 до 17 лет с резистентными фокальными приступами с вторичной генерализацией или без нее либо первично-генерализованными тонико-клоническими приступами. В исследование были включены данные, полученные у подростков, участвовавших в клинических исследованиях 304 (NCT00699972), 305 (NCT00699582), 306 (NCT00700310), 335 (NCT01618695), 235 (NCT01161524), 332 (NCT01393743). Параметры оценки эффективности (в зависимости от типа приступов) включали медиану процентного изменения частоты приступов через 28 дней от исходного уровня (от начала приема препарата) и долю пациентов, достигших ремиссии. Параметры оценки безопасности лечения (для всех типов приступов в целом) включали мониторинг связанных с лечением побочных эффектов.

В анализ безопасности терапии были включены 372 пациента подросткового возраста (114 пациентов получали плацебо, 258 – перампанел). Полный анализ данных включал 346 пациентов с фокальными приступами (плацебо – 103 пациента, перампанел – 243), из которых у 125 возникали вторично-генерализованные приступы до начала терапии исследуемым препаратом (на исходном уровне) (плацебо – 37 пациентов, перампанел – 88), и у 22 регистрировались первично-генерализованные тонико-клонические приступы (плацебо – 9 пациентов, перампанел – 13). По сравнению с плацебо при приеме перампанела в дозах 8 и 12 мг/сут было получено более высокое значение медианы редукции частоты приступов через 28 дней лечения для фокальных приступов (18,0 % против 35,9 и 53,8 %;  $p < 0,01$ ) и для вторично-генерализованных приступов (24,4 % против 72,8 % ( $p < 0,01$ ) и 57,8 % ( $p < 0,01$ )), а также зарегистрирована большая доля пациентов, достигших ремиссии (фокальные приступы: 7,8 % против 13,2 и 11,8 % (статистически незначимо); вторично-генерализованные приступы: 8,1 % против 40,7 % ( $p < 0,001$ ) и 41,7 % ( $p < 0,01$ )). В отношении первично-генерализованных тонико-клонических приступов по сравнению с плацебо перампанел в дозе 8 мг/сут также ассоциировался с более высоким показателем медианы редукции частоты приступов через 28 дней (29,8 % – плацебо, 88,0 % – перампанел) и большей долей пациентов, достигших ремиссии (11,1 % против 23,1 % соответственно). Связанные с лечением побочные эффекты были зарегистрированы у 76 (66,7 %) пациентов, получавших плацебо, и у 192 (74,4 %) пациентов, получавших перампанел (наиболее частые побочные эффекты: головокружение, сонливость, головная боль и назофарингит). Серьезные связанные с лечением побочные эффекты зарегистрированы у 5 (4,4 %) пациентов, получавших плацебо, и у 11 (4,3 %) пациентов, получавших перампанел.

Результаты анализа показали, что дополнительная терапия перампанелом эффективна и в целом хорошо переносится у пациентов подросткового возраста

с фокальными, вторично-генерализованными приступами или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами и представляет собой перспективный метод лечения у подростков с неконтролируемыми приступами [26].

В 2020 г. были опубликованы результаты исследования 311 (NCT02849626) — глобального открытого многоцентрового несравнительного исследования, оценивающего безопасность, переносимость, фармакокинетику и соотношение фармакокинетических/фармакодинамических параметров при однократном в сутки применении оральной суспензии перампанела в дополнительной терапии у пациентов детского возраста (от 4 до <12 лет) с фокальными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы или без нее или генерализованными тонико-клоническими приступами [13]. Основное исследование 311 включало 4-недельный период до начала терапии перампанелом (скрининг/исходный уровень) с последующим 23-недельным периодом терапии (11-недельная титрация; 12-недельная фаза поддерживающей терапии) и 4-недельный период катamnестического наблюдения. Конечные точки (основные параметры оценки) включали оценку безопасности/переносимости (первичная конечная точка), средний процент изменения частоты приступов за 28 дней (период терапии) по сравнению с исходным уровнем и долю респондеров со снижением частоты приступов не менее чем на 50 %, а также долю пациентов, достигших ремиссии (период поддерживающей терапии). Пациенты были стратифицированы по возрасту (от 4 до <7; от 7 до <12 лет) и в зависимости от сопутствующего применения АЭП — индукторов ферментов. В исследование было включено 180 пациентов (с фокальными приступами — 149; с фокальными приступами с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы — 54; с генерализованными тонико-клоническими приступами — 31). Основное исследование завершили 146 (81 %) пациентов. Наиболее частой причиной выбывания из исследования были побочные эффекты ( $n = 14$  (8 %)). Средняя суточная доза перампанела составила  $7,0 (\pm 2,6)$  мг/сут, средняя продолжительность приема перампанела —  $22,9 (\pm 2,0)$  нед. Общая частота встречаемости связанных с лечением побочных эффектов (89 %) была сходной у пациентов с фокальными приступами (без фокальных приступов с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы или с ними) и генерализованными тонико-клоническими приступами.

Наиболее частые связанные с лечением побочные эффекты включали сонливость (26 %) и назофарингит

(19 %). На фоне лечения отсутствовали клинически значимые изменения когнитивных функций, лабораторных показателей, показателей электрокардиограммы и жизненно важных функций. Средний процент редукции частоты приступов через 28 дней от начала лечения составил: 40 % (фокальные приступы), 59 % (фокальные приступы с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы) и 69 % (генерализованные тонико-клонические приступы). Доля респондеров с 50 % снижением частоты приступов и доля пациентов, достигших ремиссии, составили: фокальные приступы — 47 и 12 %; фокальные приступы с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы — 65 и 19 %; генерализованные тонико-клонические приступы — 64 и 55 % соответственно. Улучшение терапевтического ответа/уменьшение частоты приступов по сравнению с исходным уровнем не зависели от возраста и сопутствующего применения АЭП — индукторов ферментов. Результаты основного исследования 311 показали, что дополнительная терапия перампанелом в суспензии для перорального применения безопасна, хорошо переносится и эффективна у детей от 4 до <12 лет с фокальными приступами (без фокальных приступов с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы или с ними) или генерализованными тонико-клоническими приступами [13].

Биоэквивалентность таблетированной формы и суспензии перампанела подтверждена в ходе клинического исследования 048 фазы I (N. Getzoff, 2016) [14].

Так как показания к применению перампанела у пациентов от 4 лет были расширены недавно, пока опубликовано мало исследований, посвященных эффективности перампанела у детей в условиях реальной клинической практики.

A. Viro и соавт. в 2015 г. провели неспонсируемое обсервационное ретроспективное исследование с участием 8 центров Европы. Исследуемая популяция включала 58 пациентов (средний возраст — 10,5 года; диапазон: 2–17 лет\*) с различными резистентными к медикаментозной терапии формами эпилепсии, классифицированными как фокальные эпилепсии ( $n = 36$ ), неклассифицируемая генерализованная эпилепсия ( $n = 12$ ), синдром Леннокса—Гастро ( $n = 5$ ), синдром Веста ( $n = 3$ ) и синдром Драве ( $n = 2$ ). Доля респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов более чем на 50 %) через первые 3 мес лечения составила 31 % (18 из 58 пациентов) в общей группе. Полный контроль над приступами был достигнут у 5 (9 %) пациентов. Агравация эпилептических приступов отмечена в 5 (9 %) случаях. Наиболее часто

\*Препарат Файкомпа® одобрен к применению в России у детей с 4 лет при фокальной эпилепсии и с 7 лет при генерализованных тонико-клонических приступах при идиопатической генерализованной эпилепсии.

встречающиеся побочные эффекты включали снижение уровня активности или усталость ( $n = 16$ ) и поведенческие нарушения ( $n = 14$ ). Результат исследования продемонстрировал эффективность перампанела у детей и подростков с фармакорезистентной эпилепсией при достаточно хорошей переносимости лечения [9].

Целью недавно проведенного в Корее многоцентрового исследования «Real-Life Effectiveness and Tolerability of Perampanel in Pediatric Patients Aged 4 Years or Older with Epilepsy» (S.K. Hwang и соавт., 2020) было определение эффективности и переносимости длительного лечения перампанелом в политерапии у детей с эпилепсией в возрасте с 4 лет и старше в условиях реальной клинической практики, а также выявление факторов, влияющих на терапевтический ответ. Проведено многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование с участием эпилептологических центров для детей при 4 национальных университетах Кореи. В исследование было включено 220 детей, подростков и молодых взрослых (117 – мужского пола, 103 – женского пола) в возрасте от 4 до 20 лет. Выделены 2 группы пациентов: 4–16 лет ( $n = 119$ ) и 17–20 лет ( $n = 91$ ). У большинства пациентов (84 %) диагностированы резистентные формы эпилепсии. Продолжительность терапии перампанелом составила в среднем  $11,5 \pm 6,9$  мес. Стартовая доза перампанела составила  $2,0 \pm 0,2$  мг/сут; терапевтическая доза –  $5,5 \pm 2,8$  мг/сут. Доля пациентов с высоким эффектом лечения составила 43,6 % (без существенных различий в 2 группах), ремиссия достигнута у 17,7 %. По результатам исследования авторы выделили факторы, определяющие хороший терапевтический ответ на перампанел у детей: 1) нормальный интеллект; 2) небольшое число сопутствующих АЭП; 3) низкая частота приступов до начала лечения перампанелом. Побочные эффекты выявлены у 88 (40 %) пациентов, возникли на фоне применения дозы  $5,3 \pm 3,2$  мг/сут; почти во всех случаях были легкими и прошли при снижении дозы или отмене перампанела. Среди чаще встречающихся побочных эффектов отмечены сонливость (наиболее часто), головокружение, атаксия, агрессия, аггравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, тошнота и рвота. Перампанел был отменен у 29,5 % пациентов, и показатель отмены в связи с побочными эффектами был выше в старшей возрастной группе. Сонливость чаще встречалась у детей, чем у подростков и взрослых, и в целом была наиболее частым побочным эффектом. Далее по частоте встречаемости следовали головокружение, атаксия, агрессия, гнев, злость, раздражительность, аггравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, ухудшение когнитивных функций, тошнота и рвота. Зарегистрирован 1 случай суицидальной попытки у пациентки 16 лет (ранее у данной больной не было суицидальных попыток,

однако ранее она была консультирована психиатром, страдала тревожным расстройством и нарушением импульсивного контроля). Показатель удержания на терапии через 3, 6 и 12 мес составил 85,0; 71,8 и 50,5 % соответственно. Авторы сделали выводы, что дополнительная терапия перампанелом эффективна и хорошо переносится у пациентов с эпилепсией в возрасте от 4 лет и старше. Раннее назначение перампанела может улучшить течение эпилепсии и качество жизни пациентов [16].

С учетом того, что опубликованные данные по применению перампанела в российской популяции детей ограничены, представляем наш опыт применения перампанела у детей и подростков в условиях реальной клинической практики в Институте детской неврологии и эпилепсии (ИДНЭ) им. Свт. Луки.

**Целью нашей работы** был ретроспективный анализ эффективности и переносимости перампанела у детей (4–11 лет) и подростков (12–18 лет) с эпилепсией, которые находились под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки.

#### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 136 пациентов (4–18 лет; 75 – мужского пола и 61 – женского пола), получавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в нашем Институте. Пациенты были разделены на 2 группы: дети (4–11 лет;  $n = 105$ ) – группа I; подростки (12–18 лет;  $n = 31$ ) – группа II.

**Критерии включения в анализ данных:** верифицированный диагноз эпилепсии; возраст от 4 лет и масса тела  $>30$  кг; регулярное посещение врача с проведением обследований; регулярный прием АЭП. Мы включали в анализ пациентов с фокальными формами эпилепсии любой этиологии с фокальными и вторично-генерализованными (билатеральными судорожными) приступами (с 4 лет с массой тела  $>30$  кг), а также пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией в возрасте 7 лет и старше с первично-генерализованными приступами, которые получали перампанел и регулярно находились под нашим наблюдением.

**Критерии исключения:** недостаток данных для установления диагноза эпилепсии; нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катamnезе; нерегулярный прием АЭП; возраст  $<4$  лет или масса тела  $<30$  кг (для фокальных форм эпилепсии); возраст  $<7$  лет для пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций),

продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (ВЭМ) (Нейроскоп 5.4 («Биола»); ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03, модификация 11 («Медиком», Россия)). ВЭМ включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания-закрывания глаз, с включением ночного и/или дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (не менее 1,5 Т) во всех случаях и высококоразрешающей МРТ (3 Т по эпилептологической программе) – по показаниям.

Также по показаниям проводились генетические исследования, включая панель генов «Наследственные эпилепсии», полное секвенирование экзома, полное секвенирование генома, хромосомный микроматричный анализ. Генетические анализы проводились в лабораториях «Геномед» и «Генетико». При выявлении нарушений пациенты были консультированы генетиком.

Для исключения побочных эффектов терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, консультацию педиатра; по показаниям назначалась консультация психиатра. При применении перампанела в комбинированной терапии в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газо-жидкостной хроматографии.

Эффективность перампанела оценивали по влиянию на частоту приступов: доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 100 % (ремиссия), на 75 %, на 50 %, на 25 %. Основными параметрами оценки эффективности были доля пациентов, достигших ремиссии (клиническая ремиссия – отсутствие приступов; клиничко-электроэнцефалографическая ремиссия – отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ)), и доля пациентов-респондеров, ответивших на терапию – снижение частоты приступов на 50 % и более. Показатель высокой эффективности лечения суммировал долю пациентов со снижением частоты приступов на 50 % и более и долю пациентов, достигших ремиссии. Редукция частоты приступов менее чем на 50 % рассматривалась как низкая эффективность лечения. Также оценивалась доля пациентов с агравацией приступов.

Показателями переносимости терапии были доля пациентов, у которых возникли связанные с лечением перампанелом побочные эффекты, и доля пациентов

с серьезными побочными эффектами, ставшими причиной отмены препарата. Оценивались частота встречаемости и значимость отдельных побочных эффектов.

Показателями, оценивающими как эффективность, так и переносимость терапии, были доля пациентов, продолжающих терапию в настоящее время, и показатель удержания на терапии перампанелом через 6 и 12 мес.

#### **Характеристика группы I (дети от 4 лет до 11 лет 11 мес).**

Группа пациентов детского возраста включала 105 детей от 4 лет до 11 лет 11 мес, принимавших перампанел, из них 60 пациентов мужского пола, 45 – женского пола. Возраст на начало терапии перампанелом составил от 4 до 11 лет; средний возраст – 5,7 года. Пациенты находились под наблюдением после начала приема перампанела не менее 6 мес.

#### **Распределение по форме и этиологии эпилепсии.**

У пациентов детского возраста (группа I) были диагностированы следующие формы эпилепсии (см. приложение): структурная фокальная эпилепсия – 42 пациента; генетическая и предположительно генетическая эпилепсия – 48 пациентов (из них предположительно генетические эпилепсии, с неустановленной этиологией – 11, генетические эпилепсии с верифицированной этиологией – 37 пациентов); идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – 3 пациента; эпилепсия неустановленной этиологии – 12 пациентов (при проведении высококоразрешающей МРТ и расширенных генетических исследований этиология не была установлена).

Все пациенты получали перампанел в политерапии ( $n = 105$ ). В большинстве случаев – в комбинации из 3 АЭП ( $n = 67$ ; 63,8 %), 38 (36,2 %) пациентов получали перампанел в комбинации из 2 АЭП.

**Сопутствующая терапия.** В качестве сопутствующих препаратов (с учетом возможности различных комбинаций АЭП у одного больного) наиболее часто применялся вальпроат (89 пациентов), далее по частоте применения: леветирацетам (54 пациентов, в сочетании с вальпроатом – 23); топирамат (47 пациентов, в сочетании с вальпроатом – 25), окскарбазепин (34 пациента), карбамазепин (21 пациент), зонисамид (17 пациентов), этосуксимид (15, в большинстве случаев в сочетании с вальпроатом – в 11 случаях). Реже применялись вигабатрин (4 пациента), клобазам (3 пациента), фенобарбитал и другие барбитураты (3 пациента), сульгиам (4 пациента; из них у 2 – в сочетании с вальпроатом), фелбамат – 1. Пятьдесят три пациента за время приема перампанела получали различные комбинации АЭП из 2 и 3 препаратов в сочетании с перампанелом.

Наиболее эффективными комбинациями (при применении которых была достигнута ремиссия или значительное уменьшение частоты и тяжести приступов)

были сочетание перампанела с вальпроатом, сочетание перампанела с окскарбазепином (особенно при разных видах фокальных приступов, включая тонические приступы), с вальпроатом в сочетании с этосуксимидом (особенно при атипичных абсансах и миоклонических приступах, также в сочетании с билатеральными судорожными приступами) или сульгиамом, с вальпроатом в сочетании с вигабатрином (при эпилептических спазмах), с вальпроатом в сочетании с клобазамом, а также сочетание перампанела с окскарбазепином/карбамазепином (при фокальных приступах), с вальпроатом в сочетании с леветирацетамом (эпилептические спазмы, тонические аксиальные, гиперкинетические приступы). У 1 пациента была эффективной комбинация: перампанел + вигабатрин + леветирацетам (последствия перинатального поражения ЦНС, структурная фокальная эпилепсия, приступы: серийные тонические, асимметричные эпилептические спазмы).

Перампанел применялся в дозе от 2 до 8 мг в зависимости от возраста и сопутствующей терапии: в дозе 8 мг — у 29 пациентов, 6 мг — у 25 пациентов. Около половины пациентов получали препарат в низкой дозе: 4 мг — 46 пациентов, 2 мг — 5 пациентов.

Среди пациентов, получавших перампанел в низкой дозе (2–4 мг), в 3 случаях доза не была увеличена в связи с плохой переносимостью: в 1 случае — развитие психоза; в 1 случае — выраженные нарушения поведения (частые истерики, дефицит внимания) и речи; в 1 случае — тошнота, рвота, усиление атаксии. В 1 случае доза не увеличивалась из-за возникновения аггравации. В 1 случае при повышении дозы (с 2 до 4 мг) было отмечено учащение приступов и утрата кратковременного первоначального хорошего эффекта. В 3 случаях доза была невысокой в связи с возрастом пациентов. У остальных 43 пациентов низкая доза была эффективной и не повышалась в связи с прекращением приступов.

Во всех случаях мы проводили медленную титрацию (увеличение дозы по 2 мг каждые 2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла 4–12 мг/сут однократно на ночь.

#### **Характеристика группы II (подростки от 12 до 18 лет).**

Группа пациентов подросткового возраста включала 31 пациента (от 12 до 18 лет), из них 15 пациентов мужского пола, 16 — женского пола. Возраст (на начало терапии перампанелом) составил от 12 до 18 лет; средний возраст — 14,5 года. Пациенты находились под наблюдением после начала приема перампанела >6 мес. В настоящее время период катамнестического наблюдения составляет от 1 до 6 лет.

#### **Распределение по форме и этиологии эпилепсии.**

У пациентов подросткового возраста (группа II) были диагностированы следующие формы эпилепсии

(см. приложение): структурная фокальная эпилепсия — 18 пациентов; генетическая и предположительно генетическая эпилепсия — 13 пациентов (из них генетические формы эпилепсии с верифицированной этиологией — 9 пациентов; предположительно генетические эпилепсии (с предполагаемой, но не доказанной этиологией) — 2 пациента; предположительно генетические эпилепсии (с неустановленной этиологией) — 2 пациента).

Все пациенты подросткового возраста получали перампанел в политерапии ( $n = 31$ ); в большинстве случаев — в комбинации из 3 АЭП ( $n = 17$ ); 13 пациентов получали перампанел в комбинации из 2 АЭП. Одна пациентка (С., с диагнозом болезни Лафоры) получала комбинацию из 5 АЭП (вальпроат 2000 мг/сут, этосуксимид 1000 мг/сут, леветирацетам 2000 мг/сут, зонисамид 100 мг/сут, перампанел 8 мг/сут).

В качестве сопутствующих препаратов наиболее часто применялись следующие АЭП (с учетом различных комбинаций терапии): вальпроат (22 пациента); окскарбазепин (11 пациентов); топирамат (11 пациентов); леветирацетам (8 пациентов); руфинамид (5 пациентов\*); зонисамид (4 пациента); карбамазепин (3 пациента), ламотриджин (3 пациента); этосуксимид (2 пациента). Реже применялись сульгиам (1 пациент), вигабатрин (1 пациент). Девять пациентов за время приема перампанела получали различные комбинации АЭП из 2 и 3 препаратов в сочетании с перампанелом.

Наиболее эффективными комбинациями (при применении которых была достигнута ремиссия или значительное уменьшение частоты и тяжести приступов) были сочетание перампанела с вальпроатом (также и в комбинации из 3 препаратов: в сочетании с карбамазепином, топираматом, леветирацетамом), сочетание перампанела с окскарбазепином (особенно при разных видах фокальных приступов, включая тонические приступы, в том числе у 1 пациентки с хромосомопатией) и карбамазепином (в сочетании с вальпроатом — в комбинации из 3 АЭП), с леветирацетамом (в 1 случае в комбинации с вальпроатом и в 1 — в комбинации с окскарбазепином), с вальпроатом в сочетании с этосуксимидом (при сочетании атипичных абсансов, миоклонических приступов и билатеральных судорожных приступов), с вальпроатом в сочетании с вигабатрином (при эпилептических спазмах), с вальпроатом в сочетании с леветирацетамом (при эпилептических спазмах, тонических аксиальных, гиперкинетических приступах). У 1 пациента с предположительно генетической эпилепсией с фенокопией синдрома Леннокса—Гасто была эффективной следующая комбинация: перампанел + сульгиам + ламотриджин. Одна пациентка (С., с диагнозом болезни Лафоры) получала комбинацию

\*Руфинамид был назначен для терапии эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса—Гасто.

из 5 АЭП (вальпроат 2000 мг/сут, этосуксимид 1000 мг/сут, леветирацетам 2000 мг/сут, зонисамид 100 мг/сут, перампанел 8 мг/сут), терапия значительно улучшала состояние данной больной.

Перампанел применялся в дозе от 4 до 12 мг. Большинство пациентов получали перампанел в дозе 8 мг ( $n = 12$ ); в дозе 6 мг – 6 пациентов, 10 мг – 4 пациента, 12 мг – 3 пациента, 4 мг – 6 пациента. Из 6 пациентов, получавших перампанел в низкой дозе (4 мг), доза не была увеличена: в связи с плохой переносимостью в 1 случае – выраженная сонливость и агрессия; в 1 случае – из-за возникновения аггравации (учащения приступов); в связи с наступлением ремиссии (прекращением приступов) – у 4 пациентов.

Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в инструкции по применению (увеличение дозы по 2 мг каждые 1–2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла 4–12 мг/сут однократно на ночь.

### Результаты

**Эффективность терапии. Группа I:** у детей (4–11 лет;  $n = 105$ ) ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях, эффективность  $\geq 50$  % – у 55 (52,4 %) пациентов, снижение частоты приступов  $< 50$  % или отсутствие эффекта – у 17 (16,2 %) пациентов, аггравация приступов – у 4 (3,8 %) (табл. 1, 2).

**Таблица 1.** Уменьшение частоты приступов при приеме перампанела у детей с эпилепсией (от 4 лет до 11 лет 11 мес,  $n = 105$ )

**Table 1.** Reduced frequency of seizures in response to perampanel in children with epilepsy (aged 4 years to 11 years 11 months,  $n = 105$ )

Уменьшение частоты приступов Reduced frequency of seizures	Число пациентов, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)
100 % (ремиссия приступов) 100% (seizure remission)	29 (27,6)
$\geq 75$ %	20 (19,0)
$\geq 50$ %	35 (33,3)
$\geq 25$ %	12 (11,5)
Без эффекта ( $\leq 25$ %) No effect ( $\leq 25$ %)	5 (4,8)
Аггравация Aggravation	4 (3,8)

По субъективной оценке родителей в 23 случаях на фоне уменьшения частоты приступов у детей было отмечено улучшение развития, приобретение новых навыков (из 67 детей с когнитивными нарушениями –

у 34 %). У 8 детей, ранее страдавших нарушением ночного сна (трудности засыпания, беспокойный сон, частые пробуждения), по субъективной оценке родителей было отмечено улучшение сна.

**Таблица 2.** Эффективность перампанела у детей с эпилепсией (от 4 лет до 11 лет 11 мес,  $n = 105$ )

**Table 2.** Efficacy of perampanel in children with epilepsy (aged 4 years to 11 years 11 months,  $n = 105$ )

Эффективность Efficacy	Число пациентов, $n$ (%) Number of patients, $n$ (%)
Ремиссия приступов Seizure remission	29 (27,6)
Эффективность $\geq 50$ % Efficacy $\geq 50$ %	55 (52,4)
Без существенного эффекта $\leq 50$ % No significant effect $\leq 50$ %	17 (16,2)
Аггравация Aggravation	4 (3,8)

Таким образом, в целом выраженный терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 84 (80 %) пациентов из 105.

Ремиссия приступов при введении перампанела была достигнута в 29 (27,6 %) случаях, в 7 случаях прекращение приступов было временным (от 1 мес до 1,5 года). Следует учитывать, что во всех случаях перампанел применялся у пациентов, резистентных к терапии, и в прошлом у этих пациентов ранее не было столь длительных межприступных промежутков.

Длительность межприступного интервала 1 мес – 1 случай: пациент П. Диагноз: генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *PING*, с миоклоническими абсансами, ночными тоническими и билатеральными судорожными приступами. Далее приступы возобновились, но их частота уменьшилась более чем на 50 % по сравнению с исходной. В 11 лет при введении перампанела в сочетании с этосуксимидом и вальпроатом у пациента с ранее ежедневными частыми приступами был достигнут очень хороший эффект (приступов не было больше месяца), но при повышении дозы перампанела до 6 мг и снижении дозы этосуксимидом (в связи с невозможностью приобрести препарат) приступы возобновились. В настоящее время пациент продолжает принимать перампанел более 2 лет, сохраняется эффективность лечения со снижением частоты приступов  $> 50$  %.

Длительность межприступного интервала 4 мес – 1 случай: пациент Ч. Диагноз: последствия перинатальной энцефалопатии, структурная фокальная

эпилепсия; приступы: билатеральные тонические, одиночные и серийные, ассоциированные со сном, резистентные к терапии. Перампанел был введен в возрасте 8 лет в дозе 8 мг в сочетании с вигабатрином. Наступила ремиссия в течение 4 мес, далее приступы возобновились, но их частота уменьшилась более чем на 75 % по сравнению с исходной; в настоящее время ребенок продолжает принимать перампанел >3 лет. Особенностью данного случая является выраженное улучшение развития, повышение активности пациента и нормализация сна при введении перампанела, что привело к значительному повышению качества жизни семьи. Со слов родителей, на фоне приема перампанела и уменьшения частоты приступов у ребенка улучшился аппетит, он стал прибавлять в массе, отмечено улучшение двигательного и речевого развития, исчезла ранее очень выраженная дневная сонливость, нормализовался режим сна.

Ремиссия длительностью >6 мес достигнута в 22 случаях. Из них у 15 пациентов ремиссия сохраняется >1 года. В том числе стойкая и длительная ремиссия приступов со значительным улучшением показателей ЭЭГ была достигнута у пациента К., 8 лет, с диагнозом: структурная фокальная затылочная эпилепсия. Этиология: мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (MOGHE) (тип аномалии, ранее наиболее часто описываемой как фокальная кортикальная дисплазия (ФКД)) в задневисочно-затылочной области слева. Приступы: сенсорные зрительные, версивные, фокальные атонические (иктальные синкопы). После введения перампанела в дозе 6 мг в сочетании с вальпроатом полностью прекратились многократные в день, ежедневные приступы. В дальнейшем отмечено улучшение картины ЭЭГ. На данный момент длительность ремиссии >2 лет при хорошей переносимости терапии. В настоящее время пациент продолжает принимать перампанел.

Эффективность терапии в виде уменьшения частоты приступов более чем на 50 % была отмечена у 55 (52,4 %) детей, при этом наблюдалось существенное уменьшение как частоты, так и тяжести приступов. В 17 из этих случаев терапевтический эффект был временным, и в дальнейшем частота приступов вернулась к прежнему показателю.

Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 84 (80 %) пациентов из 105.

Улучшение развития (в сочетании с уменьшением частоты приступов) отмечено в 23 случаях. Улучшение и нормализация сна — у 8 пациентов, улучшение аппетита, набор массы тела — у 5 пациентов.

У 17 (16,2 %) пациентов значимого эффекта достигнуто не было (без эффекта или уменьшение частоты приступов менее чем на 50 %).

В целом, несмотря на отсутствие выраженного эффекта, 8 из этих пациентов продолжают принимать перампанел в настоящее время и принимают препарат >1 года, так как родители отмечают некоторое уменьшение тяжести приступов и улучшение общего состояния ребенка на фоне приема перампанела.

В 1 случае невозможно было объективно оценить эффект терапии в связи с редкими приступами и небольшой длительностью приема (препарат был быстро отменен в связи с возникновением побочных эффектов).

У пациентки А.К. (диагноз: идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами; приступы в виде атипичных абсансов) в возрасте 11 лет при введении перампанела в дозе 4 мг/сут и снижении дозы леветирацетама через неделю терапии перампанелом отмечено развитие психоза. При замене перампанела на клозапам психические нарушения регрессировали.

Ухудшение (агравация) приступов при введении перампанела было отмечено у 4 (3,8 %) пациентов, в том числе в 1 случае при структурной эпилепсии, в 2 — при предположительно генетической эпилепсии (приступы эпилептических спазмов), и у 1 пациента с синдромом Драве (пациент М.) было отмечено учащение приступов. Из них в 1 случае (пациент А.М., 4 года, с предположительно генетической эпилепсией неустановленной этиологии, приступы по типу эпилептических спазмов) перампанел вводился в дозе 4 мг на фоне снижения гормонов, в условиях стационара в течение нескольких недель — без эффекта; отмеченное ухудшение, вероятно, было связано со снижением гормонов. Таким образом, этот случай нельзя рассматривать как проявление истинной агривации.

Эффективность терапии по данным ЭЭГ оценивалась не во всех случаях. В 35 случаях ЭЭГ не проводилось для оценки эффекта за период приема препарата в связи с небольшой длительностью приема или по другим причинам. Значимое улучшение на ЭЭГ (исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ или значительная редукция индекса эпилептиформной активности) было отмечено в 32 случаях.

Прием перампанела не оказал значимого эффекта на ЭЭГ в 39 случаях. В 2 случаях ЭЭГ не проводилось в период ремиссии длительностью 4 мес и в период существенного улучшения длительностью несколько месяцев. В дальнейшем, когда частота приступов вернулась к исходной, — ЭЭГ без улучшения.

Значимого ухудшения на ЭЭГ зарегистрировано не было ни в одном из случаев.

**Группа II (подростки от 12 до 18 лет).** Показатели уменьшения частоты приступов при приеме перампанела и эффективности перампанела в группе II приведены в табл. 3, 4.

У подростков ( $n = 31$ ) ремиссия приступов была достигнута в 9 (29 %) случаях, эффективность  $\geq 50$  % —

у 15 (48,4 %) пациентов, снижение частоты приступов <50 % или отсутствие эффекта – у 6 (19,4 %), аггравация приступов – у 1 (3,2 %) пациента.

**Таблица 3.** Уменьшение частоты приступов при приеме перампанела у подростков с эпилепсией (12–18 лет, n = 31)

**Table 3.** Reduced frequency of seizures in response to perampanel in adolescents with epilepsy (aged 12–18 years, n = 31)

Уменьшение частоты приступов Reduced frequency of seizures	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
100 % (ремиссия приступов) 100% (seizure remission)	9 (29,0)
≥75 %	5 (16,1)
≥50 %	10 (32,3)
≥25 %	4 (12,9)
Без эффекта (≤25 %) No effect (≤25 %)	2 (6,5)
Аггравация Aggravation	1 (3,2)

**Таблица 4.** Эффективность перампанела у подростков с эпилепсией (12–18 лет, n = 31)

**Table 4.** Efficacy of perampanel in adolescents with epilepsy (aged 12–18 years, n = 31)

Эффективность Efficacy	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Ремиссия приступов Seizure remission	9 (29,0)
Эффективность ≥50 % Efficacy ≥50 %	15 (48,4)
Без существенного эффекта ≤50 % No significant effect ≤50 %	6 (19,4)
Аггравация Aggravation	1 (3,2)

Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 24 (77 %) пациентов из 31.

Ремиссия приступов на фоне приема перампанела была зарегистрирована в 9 (29 %) случаях у пациентов с ранее резистентными к медикаментозной терапии приступами (3 – структурная и 6 – генетическая и предположительно генетические эпилепсия). Уменьшение частоты приступов на 50 % и более достигнуто у 15 (48,4 %) пациентов. В 5 случаях прекращение приступов было временным (от 1–3 мес до 1,5 года). В 2 случаях у пациентов с приступами нескольких типов была достигнута ремиссия судорожных приступов

(наиболее тяжелых и травматичных для пациента) при сохранении приступов другого типа (в 1 случае сохранялись одиночные миоклонические абсансы и в 1 – эпилептический миоклонус век). Следует учитывать, что во всех этих случаях перампанел применялся у пациентов, резистентных к терапии, и в большинстве случаев у этих пациентов ранее не было столь длительных межприступных промежутков.

В 1 случае длительность межприступного интервала составила 1 мес – у пациентки О. Диагноз: структурная фокальная эпилепсия. Этиология эпилепсии – структурная: фокальная кортикальная дисплазия 2-го типа теменной доли (дна борозды в области правого прекунеуса); приступы: аура (головокружение, ощущение неустойчивости) – билатеральный судорожный приступ. Ранее у данной пациентки никогда не было столь длительных межприступных интервалов. Однако одновременно с прекращением приступов сформировались ранее отсутствующие психические нарушения (агрессия, неадекватное поведение), расцененные в рамках синдрома насильственной нормализации Ландольта, и перампанел был отменен.

В 1 случае длительность межприступного интервала составила 2 мес – у пациента Р. с ранее ежедневными приступами. Диагноз: структурная и предположительно генетическая эпилепсия с приступами по типу эпилептических спазмов, серийными и одиночными, тоническими, миоклоническими. Этиология: двусторонняя полимикрoгрия. В дальнейшем приступы возобновились, но их частота уменьшилась по сравнению с исходной более чем на 50 %.

В 1 случае (пациент Г., диагноз: предположительно генетическая эпилепсия с билатеральными судорожными приступами и статусом миоклонических абсансов, предполагается роль мутации в гене *GABRB3*) была достигнута ремиссия судорожных приступов длительностью >1 года и отсутствовали статусы абсансов на фоне приема комбинации вальпроата и перампанела. Сохранялись одиночные абсансы (ежедневно). Рецидив судорожного приступа возник через год после самостоятельной отмены пациентом перампанела (не принимал препарат в течение 6 дней). После возобновления приема перампанела судорожные приступы отсутствуют до настоящего времени, и к моменту написания статьи пациент принимает перампанел >6 лет.

У 1 пациентки (Г., диагноз: синдром Драве, вызванный мутацией в гене *SCN1A*) при введении перампанела была достигнута ремиссия билатеральных судорожных приступов >6 мес, в том числе в период лихорадки (сохранялся эпилептический миоклонус век).

У пациентки Т., 15 лет, с микроделеционным синдромом 16p11.2. и генетической фокальной эпилепсией (приступы фокальные версивные, с остановкой активности, билатеральные судорожные, миоклонические,

короткие тонические) на фоне приема перампанела был достигнут очень хороший эффект, в течение 6 мес сохранялась ремиссия приступов, далее отмечены редкие приступы (уменьшение частоты приступов >75 %). До введения перампанела приступы у данной пациентки возникали несколько раз в день.

Уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 % было отмечено у 15 (48,4 %) пациентов. Наблюдалось существенное уменьшение как частоты, так и тяжести приступов. В 1 из этих случаев терапевтический эффект был временным, и в дальнейшем частота приступов вернулась к предыдущему показателю.

Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 24 (77 %) пациентов из 31.

Существенного эффекта не было достигнуто в 6 случаях, при этом частота приступов уменьшилась на 25 % у 4 пациентов, и в 2 случаях уменьшения частоты приступов не отмечалось.

Об ухудшении (агравации) при введении перампанела сообщалось в 1 случае, однако мы считаем, что этот случай нельзя расценивать как проявление истинной агривации. Пациент С. (структурная фокальная эпилепсия; ФКД в сочетании с мутацией в гене *DEPDC5*, унаследованной от отца) получал перампанел в течение 1 мес в дозе 4 мг/сут в сочетании с вальпроатом и карбамазепином. В дальнейшем при отмене перампанела состояние не улучшилось. Таким образом, имела место ложная агривация (ухудшение в естественном течении заболевания). В дальнейшем мы рассматриваем возможность пробного повторного введения перампанела.

Эффективность терапии по данным ЭЭГ оценивалась не во всех случаях. В 10 случаях ЭЭГ не проводилось для оценки эффекта за период приема препарата в связи с небольшой длительностью приема или по другим причинам. Значимое улучшение на ЭЭГ (исчезновение эпилептиформной активности на ЭЭГ или значительная редукция индекса эпилептиформной активности) было отмечено в 16 случаях.

У пациентки Ш. (диагноз: генетическая генерализованная эпилепсия с приступами в виде эпилептического миоклонуса век и билатеральными судорожными приступами; этиология: микроделеция 2q23.3, включая ген *SACNB4*) перампанел был назначен врачом по месту жительства с целью достижения положительного эффекта на ЭЭГ, так как пациентка находилась в длительной ремиссии на фоне приема вальпроата. После 1 мес приема препарата на ЭЭГ было зарегистрировано выраженное улучшение, однако препарат был отменен в связи с выраженными психическими, неврологическими и поведенческими побочными эффектами: усилилась дизартрия, агрессия, отмечалась выраженная сонливость.

Без эффекта по данным ЭЭГ — 5 случаев. Ухудшение по данным ЭЭГ не было зарегистрировано ни в одном из случаев.

В целом препарат был отменен в связи с проблемами недостаточной эффективности у 6 пациентов; отмена из-за инициальной неэффективности — у 3 пациентов (в том числе у 1 пациента с синдромом Драве и у 1 — с ФКД); утрата временного положительного эффекта отмечена у 3 пациентов.

**Переносимость терапии. Группа I:** у детей (4–11 лет;  $n = 105$ ) переносимость расценивалась как хорошая, побочные эффекты отсутствовали у 73 пациентов. Побочные эффекты зарегистрированы у 32 (30,5 %) пациентов.

Наиболее частые побочные эффекты (у многих пациентов сочеталось несколько из указанных нарушений): сонливость — 26 случаев, мышечная гипотония — 23, нарушение аппетита, отказ от еды — 16, общая вялость, слабость — 8, атаксия — 6, психомоторное возбуждение — 5, проявления психоза — 1, агрессия — 5, тревожность — 1, ухудшение поведения — 5, чередование заторможенности и гиперактивности — 1, нарушение сна — 4, истерики — 1, проявления гастроэзофагеального рефлюкса, отрыжка — 1, тошнота — 2, прекращение спонтанной речи — 1 (пациентка с мутацией в гене *PCDH19*; ранее девочка говорила; после отмены препарата речь улучшилась).

Хотелось бы обратить внимание на такой побочный эффект как снижение мышечного тонуса (мышечная гипотония), который мы отметили у 23 детей (выраженная гипотония — 5 случаев, транзиторные нарушения — 1 случай). Это редкая ситуация, когда побочный эффект может быть желательным. Снижение мышечного тонуса было желательным эффектом в 3 случаях, так как отмечалось снижение спастического гипертонуса у детей с детским церебральным параличом.

Снижение аппетита также может быть желательным побочным эффектом при избыточной массе тела, однако представляет важную проблему у детей с низкой массой тела. Однако снижение массы тела не было причиной отмены среди наблюдаемых нами пациентов.

Проявления гастроэзофагеального рефлюкса, отрыжка и тошнота отмечены у 1 пациента. Однако эти симптомы появились при введении перампанела у пациента, ранее принимавшего этосуксимид, и прошли при отмене этосуксимида. Таким образом, данные проявления могут быть связаны с этосуксимидом, а не с перампанелом, несмотря на то что появились лишь на фоне применения комбинированной терапии.

Хотя чаще всего встречалась сонливость, этот побочный эффект нечасто становился причиной отмены. В связи с тем, что преимуществом перампанела является однократный прием в сутки, мы рекомендовали

как можно более поздний прием препарата перед сном; это решало проблему в тех случаях, когда сонливость отмечалась уже после приема препарата.

Интересно, что в некоторых случаях сонливость также можно считать желательным побочным эффектом. В 8 случаях родители сообщили о нормализации сна на фоне приема перампанела у детей, ранее страдавших нарушением ночного сна.

В целом препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 10 (9,5 %) пациентов. В 5 случаях причиной отмены становились психические, поведенческие нарушения (4,7 % от общего числа детей), еще в 5 – выраженная вялость, сонливость, атаксия. В том числе в 1 случае (<1 % от общего числа пациентов) зарегистрирован эпизод психоза: у пациентки А. К. (диагноз: идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами; приступы в виде атипичных абсансов) в возрасте 11 лет при введении перампанела в дозе 4 мг/сут и снижении дозы леветирацетама через неделю терапии перампанелом отмечено развитие психоза (крик, неадекватное поведение, отсутствие контакта с пациенткой, агрессия). При замене перампанела на клобазам психические нарушения быстро регрессировали.

Отмена перампанела за период наблюдения (от 6 мес до 6 лет) проведена в 41 (39 %) случае. Отмена из-за невысокой эффективности – у 27 пациентов, из них отмена в результате инициальной низкой эффективности – у 11 пациентов, отмена в результате утраты временного положительного эффекта – у 16.

Отмена из-за плохой переносимости проведена у 10 пациентов.

У 4 пациентов терапия перампанелом была остановлена из-за отсутствия возможности получить препарат.

Из пациентов, в дальнейшем прекративших прием перампанела, у 8 длительность приема препарата составила <6 мес; от 6 мес до 1 года препарат получали 8 пациентов, в целом более 1 года – 25 пациентов.

Продолжают принимать перампанел в настоящее время 64 (60,9 %) пациента.

Из них 7 пациентов принимают препарат от 6 мес до 1 года. Более 1 года в настоящее время перампанел продолжают получать 57 пациентов.

Таким образом, показатель удержания на терапии у детей в нашем анализе при длительной терапии составил 64 (60,9 %) пациента, показатель удержания на терапии >1 года – 82 (78 %), показатель удержания на терапии >6 мес – 89 (84,7 %).

**Группа II (подростки от 12 до 18 мес; n = 31).** Переносимость терапии расценивалась как хорошая, побочные эффекты отсутствовали у большинства (22 из 31) пациентов.

Побочные эффекты зарегистрированы у 9 (29 %) пациентов. В большинстве случаев встречались психические, поведенческие и неврологические (голово-

кружение, сонливость, дизартрия) нарушения. У данных пациентов сочеталось несколько из указанных нарушений: сонливость – 6, атаксия – 4, агрессия – 3, нарушение аппетита, отказ от еды – 2, мышечная гипотония – 2, гнев – 1, дисфория – 1, сильная раздражительность – 1, неадекватное поведение – 1, дизартрия – 1, головокружение – 1.

В 1 случае (пациентка О., диагноз: ФКД, структурная фокальная эпилепсия) на фоне достигнутой при введении перампанела ремиссии длительностью 1 мес (ранее у данной пациентки никогда не было столь длительных межприступных интервалов) сформировались (ранее отсутствовавшие) психические нарушения (агрессия, неадекватное поведение), расцененные в рамках синдрома насильственной нормализации (Ландольта), и перампанел был отменен.

В 1 случае (пациентка Ш., диагноз: генетическая генерализованная эпилепсия с приступами в виде эпилептического миоклонуса век и билатеральными судорожными приступами; этиология: микроделеция 2q23.3, включая ген *CACNB4*) перампанел был назначен врачом по месту жительства с целью достижения положительного эффекта на ЭЭГ, на фоне длительной ремиссии. После приема препарата длительностью 1 мес на ЭЭГ было зарегистрировано улучшение, однако препарат был отменен в связи с выраженными психическими, неврологическими и поведенческими побочными эффектами: усилились дизартрия, агрессия, сонливость.

В 1 случае (пациент Г., 16 лет, диагноз: структурная фокальная эпилепсия, этиология – гиппокампальный склероз) на фоне приема перампанела в дозе 8 мг в сочетании с вальпроатом в течение 1 года родители отметили выраженное снижение аппетита, изменение поведения: очень частые эпизоды агрессии, гнева, беспокойство, раздражительность. Пациент принимал препарат >1 года. Отмечался терапевтический эффект с уменьшением частоты фокальных приступов с остановкой активности более чем на 50 %. Однако в связи с плохой переносимостью перампанел был отменен.

В целом в 5 случаях перампанел был отменен в связи с побочными эффектами, из них в 2 случаях причиной отмены стала выраженная сонливость, и в 3 случаях, на фоне сочетания побочных эффектов, основной причиной отмены была агрессия, поведенческие нарушения. В 3 случаях при плохой переносимости перампанел был отменен через 1–3 мес лечения, в 1 случае – через 6 мес, и в 1 случае пациент принимал препарат >1 года.

Отмена перампанела за период наблюдения (от 6 мес до 6 лет) проведена в 10 (32,2 %) случаях из 31. Причины отмены были следующими: недостаточная эффективность – 5 пациентов (при этом отмена из-за инициальной неэффективности – у 3 пациентов (в том числе 1 пациент с синдромом Драве и 1 – с ФКД); утрата временного положительного эффекта – 2 пациентов).

Отмена из-за плохой переносимости – у 5 (16,1 %) пациентов.

В тех случаях, когда препарат был отменен, длительность приема препарата составила < 6 мес только у 4 пациентов. Остальные пациенты получали перампанел >12 мес.

Продолжают принимать перампанел в настоящее время 21 (67,7 %) пациент из 31.

Длительность терапии перампанелом: <6 мес – 4 пациента; от 6 до 12 мес – 2 пациента; >1 года – 25 пациентов; >2 лет – 12 пациентов; >3 лет – 10 пациентов; >4 лет – 2 пациента; >6 лет – 1 пациент.

В целом на настоящий момент длительность терапии перампанелом составила: <6 мес – 4 пациента; от 6 до 12 мес – 2 пациента; от 1 до 2 лет – 13 пациентов; от 2 лет до 3 лет – 5 пациентов; от 3 до 4 лет – 5 пациентов; >4 лет – 2 пациента, из них 1 пациент принимает перампанел >6 лет.

Таким образом, в целом показатель удержания на длительной терапии (>1 года) в нашем исследовании составил 25 (80,6 %) пациентов из 31; >6 мес – 27 (87 %) из 31.

**Результаты в объединенной группе пациентов – дети и подростки (n = 136) –** приведены в табл. 5.

**Таблица 5.** Эффективность перампанела у детей и подростков с эпилепсией (от 4 лет до 18 лет, n = 136)

**Table 5.** Efficacy of perampanel in children and adolescents with epilepsy (aged 4 to 18 years, n = 136)

Эффективность Efficacy	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Ремиссия приступов Seizure remission	38 (27,9)
Эффективность ≥50 % Efficacy ≥50 %	70 (51,5 %)
Без существенного эффекта ≤50 % No significant effect ≤50 %	23 (16,9)
Аггравация Aggravation	5 (3,7)

В целом выраженный терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) перампанела в общей группе у детей и подростков (4–18 лет; n = 136) был достигнут у 108 (79,4 %) пациентов из 136. Общий показатель ремиссии приступов в группе детей и подростков составил 38 (27,9 %) из 136.

Следует учитывать, что высокие показатели эффективности были получены, несмотря на включение в анализ большинства пациентов, резистентных к ранее проводимой терапии АЭП.

Введение перампанела в политерапии привело к исчезновению эпилептиформной активности на ЭЭГ или значительной редукции индекса эпилептиформной активности у 38 (27,9 %) пациентов из 136. С учетом того, что в 24 случаях катамнестическая оценка ЭЭГ в период приема перампанела не проводилась, улучшение на ЭЭГ было зарегистрировано у 38 из 112 вошедших в исследование пациентов (у 33,9 %, т. е. более чем в 1/3 случаев).

Побочные эффекты наблюдались у 32 (30,5 %) из 105 пациентов детского возраста и у 9 (29 %) из 31 пациента подросткового возраста. В целом побочные эффекты зарегистрированы у 41 (30,1 %) из 136 пациентов.

Препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 10 (9,5 %) из 105 детей и у 5 (16,1 %) из 31 подростка. В целом препарат был отменен из-за плохой переносимости у 15 (11 %) из 136 пациентов детского и подросткового возраста.

Хотя наиболее частыми побочными эффектами были сонливость, мышечная гипотония, атаксия, основную проблему представляли психические и поведенческие нарушения. Они стали причиной отмены перампанела в 8 случаях (5 детей и 3 подростка), это составило всего 5,9 % в общей группе. Таким образом, частота отмены перампанела в наблюдаемой нами группе пациентов из-за психических и поведенческих нарушений оказалась низкой. Среди этих случаев мы зарегистрировали 1 случай психоза при приеме дозы перампанела 4 мг/сут у девочки 11 лет (<1 % в общей группе).

Показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес составил 25 (80,6 %) пациентов из 31 в группе подростков, 82 (78 %) из 105 в группе детей. В общей группе детей и подростков показатель удержания на терапии >12 мес составил 107 (78,7 %) из 136.

Важно отметить, что все основные показатели эффективности и переносимости существенно не различались в группе детей и подростков: ремиссия приступов была достигнута у 27,6 и 29 % детей и подростков соответственно; доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более – 52,4 и 48,4 % детей и подростков соответственно; высокая терапевтическая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) – 80 % детей и 77 % подростков. Показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес составил 78 % в группе детей и 80,6 % в группе подростков. Частота побочных эффектов составила 30,5 % в группе детей и 29 % у пациентов подросткового возраста, а частота отмены перампанела в связи с проблемами переносимости – 9,5 % детей и 16,1 % подростков. Таким образом, выявлено преимущество в группе детей по таким показателям, как общая эффективность и частота отмены терапии в связи с побочными эффектами.

Это подчеркивает высокую эффективность и хорошую переносимость перампанела у детей в условиях реальной клинической практики.

### Обсуждение

Полученные данные расширяют представления врачей о возможности успешного применения перампанела в российской популяции детей.

Полученные нами результаты согласуются с данными ранее проведенных исследований.

Первый клинический опыт применения перампанела у детей и подростков с резистентной эпилепсией в клинической практике был представлен А. Виро и соавт. в 2015 г. в исследовании с участием 58 пациентов (средний возраст — 10,5 года; диапазон: 2–17 лет) с различными резистентными к медикаментозной терапии формами эпилепсии, включая фокальные эпилепсии, синдромы Леннокса–Гастро, Веста и Драве. Доля респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более) через первые 3 мес лечения составила 31 % (18 из 58 пациентов). Полученные нами показатели были выше. В нашем анализе доля респондеров (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) составила 80 % у детей (84 из 105 пациентов) и 79,4 % (108 из 136) у детей и подростков. Следует учитывать, что мы анализировали показатели, полученные при длительной терапии (от 6 мес до 6 лет). Полный контроль над приступами в исследовании А. Виро и соавт. (2015) был достигнут у 5 (9 %) пациентов. У наших пациентов ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях у детей и 38 (27,9 %) случаях из 136 у детей и подростков. Агравация эпилептических приступов в исследовании А. Виро и соавт. (2015) отмечена в 5 (9 %) случаях. В нашем исследовании показатель агравации был значительно менее высоким: 4 (3,8 %) — детей, 5 (3,7 %) — детей и подростков. Основной профиль побочных эффектов в нашем наблюдении совпадал с результатами исследования А. Виро и соавт.: наиболее часто встречающиеся побочные эффекты включали снижение уровня активности, сонливость, усталость, а также поведенческие нарушения [9].

Проведенное в Корее многоцентровое исследование эффективности и переносимости длительного лечения перампанелом в политерапии у детей с эпилепсией в возрасте с 4 лет и старше в условиях реальной клинической практики «Real-Life Effectiveness and Tolerability of Perampanel in Pediatric Patients Aged 4 Years or Older with Epilepsy» (S.K. Hwang и соавт., 2020) включало 220 детей и подростков в возрасте от 4 до 20 лет. Выделены 2 группы пациентов: 4–16 лет ( $n = 119$ ) и 17–20 лет ( $n = 91$ ). У большинства пациентов (84 %) диагностированы резистентные формы эпилепсии. Продолжительность терапии перампанелом составила в среднем  $11,5 \pm 6,9$  мес, доля пациентов с высоким

эффектом лечения — 43,6 % (без существенных различий в 2 группах), ремиссия достигнута у 17,7 %. У наших пациентов доля респондеров (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) составила 80 % у детей (84 из 105 пациентов) и 79,4 % (108 из 136) у детей и подростков; ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях у детей и в 38 (27,9 %) случаях из 136 у детей и подростков. Мы также не получили существенных различий между группами детей и подростков: ремиссия приступов была достигнута у 27,6 и 29 % детей и подростков соответственно; доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более — 52,4 % детей и 48,4 % подростков; высокая терапевтическая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) отмечена у 80 % детей и 77 % подростков.

В исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) побочные эффекты выявлены у 88 (40 %) пациентов, в большинстве случаев они были легкими и прошли при снижении дозы или отмене перампанела. В нашем анализе побочные эффекты наблюдались у 30,5 % детей и 29 % подростков. В целом побочные эффекты зарегистрированы у 41 (30,1 %) из 136 пациентов. В исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) среди наиболее частых побочных эффектов отмечены сонливость (наиболее часто), головокружение, атаксия, агрессия, агравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, тошнота и рвота. Профиль побочных исследований в нашем анализе совпадает с этими данными. Перампанел был отменен у 29,5 % пациентов, и показатель отмены в связи с побочными эффектами был выше в группе взрослых пациентов. В нашем анализе препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 10 (9,5 %) детей из 105 и у 5 (16,1 %) подростков из 31. Иными словами, показатель отмены был также ниже в группе детей. Как в нашем исследовании, так и в исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) сонливость чаще встречалась у детей и в целом была наиболее частым побочным эффектом. Однако причиной отмены чаще становились психические и поведенческие нарушения, встречающиеся с невысокой частотой (5,9 % от общего числа пациентов — в нашем анализе). В исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) был зарегистрирован 1 случай суицидальной попытки у пациентки 16 лет (ранее у данной больной не было суицидальных попыток, однако ранее она была консультирована психиатром, страдала тревожным расстройством и нарушением импульсивного контроля; таким образом, пациентка попадала в группу риска и имела в анамнезе психические нарушения). В нашем наблюдении был зарегистрирован 1 случай психоза у девочки 11 лет, что составило <1 % в общей группе. Показатель удержания на терапии через 6 и 12 мес терапии

в исследовании S.K. Hwang и соавт. (2020) составил 71,8 и 50,5 % соответственно. В нашем наблюдении данный показатель через 12 мес составил 78 % – у детей, 80,6 % – у подростков, 78,7 % – в общей группе детей и подростков [16].

В рамках нашего наблюдения перампанел применялся у резистентных к терапии АЭП пациентов, большинство из которых ранее принимали множество сопутствующих АЭП как в монотерапии, как и в комбинации. По данным исследований, применение перампанела в качестве первого дополнительного АЭП приводит к существенному улучшению показателей эффективности и безопасности. Это было продемонстрировано в работе E. Santamarina и соавт. (2020). Авторы оценивали эффективность и переносимость перампанела в качестве первой дополнительной терапии у пациентов с фокальной эпилепсией и идиопатической генерализованной эпилепсией, получающих другие АЭП. Проведено многоцентровое ретроспективное когортное исследование с длительностью наблюдения 1 год. Авторы представили анализ данных пациентов ( $\geq 12$  лет), у которых перампанел был назначен в качестве первого дополнительного препарата. В исследовании участвовали пациенты, у которых продолжались приступы при монотерапии АЭП и отмечена неэффективность  $\leq 3$  АЭП в монотерапии до введения перампанела. Применялась модель многовариантной логистической регрессии с коррекцией на частоту и тип эпилептических приступов, длительность заболевания и этиологию эпилепсии. Из 149 включенных в исследование пациентов (средний возраст – 41 год; 54,4 % пациентов – мужского пола) 118 (79,2 %) продолжали принимать перампанел в качестве первого дополнительного АЭП через 12 мес терапии. Средняя доза перампанела составила 6,2 мг/сут. Через 12 мес у 45,6 % пациентов была достигнута ремиссия и доля респондеров составила 84,6 %. При сравнении пациентов с фокальной эпилепсией и идиопатической генерализованной эпилепсией были получены значимые различия по частоте ремиссии, но не по доле респондеров. Эффективность перампанела была ниже при комбинации с АЭП – индукторами ферментов\*; напротив, более высокие показатели эффективности были получены, когда те же дозы перампанела применялись в комбинации с ингибиторами ферментов. Наиболее частые побочные эффекты включали головокружение (15,4 %), раздражительность (14,1 %) и сонливость (14,1 %); при этом различия по переносимости не наблюдались при комбинации разных АЭП. Исследование показало эффективность и хорошую переносимость

перампанела при его применении в качестве первой дополнительной терапии у пациентов с неэффективностью монотерапии. Коррекция дозы перампанела в зависимости от его применения в комбинации с индукторами или ингибиторами ферментов печени может повысить эффективность лечения [28].

Несмотря на включение в наше наблюдение преимущественно резистентных к лечению пациентов (перампанел не применялся в качестве первой дополнительной терапии ни в одном из случаев), полученные нами данные согласуются с результатами этого исследования, также оценивающего эффективность длительной терапии перампанелом. В исследовании E. Santamarina и соавт. (2020) показатель удержания на терапии перампанелом  $>12$  мес составил 79,2 % (118 из 149) [28]. В нашем наблюдении показатель удержания на терапии перампанелом  $>12$  мес составил 78 % (82 из 105) у детей, 80,6 % (25 из 31) в группе подростков и 78,7 % (107 из 136) в общей группе (дети и подростки).

В исследовании E. Santamarina и соавт. (2020) через 12 мес у 45,6 % пациентов была достигнута ремиссия [29]. У наших пациентов ремиссия приступов была достигнута у 27,6 и 29 % детей и подростков соответственно; это составило 27,9 % в общей группе (дети и подростки). В исследовании E. Santamarina и соавт. (2020) через 12 мес доля респондеров составила 84,6 % [28]. Доля респондеров (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) среди наших пациентов составила 80 % детей и 77 % подростков.

Таким образом, наши данные не отличались по показателям «доля респондеров» и «показатель удержания на терапии  $>12$  мес», однако доля пациентов, достигших ремиссии, была выше при применении перампанела в качестве первой дополнительной терапии [28] по сравнению с нашей группой пациентов, из которых перампанел во всех случаях был подключен на более позднем этапе лечения.

С большой вероятностью можно предполагать, что результаты лечения перампанелом могли бы быть еще лучше у наблюдаемых нами пациентов при введении препарата в схему лечения на более ранних этапах.

Экспертами Российской противоэпилептической лиги (К.Ю. Мухин и соавт., 2021) сформулирован профиль пациента с предпочтительным назначением перампанела в качестве первого дополнительного препарата в комбинированной терапии:

1. Идиопатическая генерализованная эпилепсия с наличием судорожных приступов.
2. Пациенты с фокальной эпилепсией с наличием билатеральных тонико-клонических приступов.

\*Согласно инструкции по применению препарата Файкомпа при применении перампанела совместно с АЭП–индукторами печеночных ферментов используются более высокие дозы перампанела для достижения эффекта, и дозу перампанела рекомендовано увеличивать.

3. Пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями при наличии у них генерализованных судорожных приступов или фокальных с эволюцией в билатеральные тонико-клонические или без нее.
4. Пациенты с миоклоническими формами эпилепсии в сочетании с генерализованными тонико-клоническими приступами.
5. Пациенты, имеющие показания к назначению перампана и страдающие когнитивными нарушениями.
6. Пациенты, имеющие показания к назначению перампана и страдающие нарушениями сна.
7. Пациенты, имеющие показания к назначению перампана и страдающие кардиоваскулярными нарушениями (сердечная аритмия, удлинение QT-интервала на электрокардиограмме) [4].

Данный профиль основан, в том числе, на преимуществах перампана, таких как отсутствие влияния на сердечную проводимость и когнитивные функции.

В качестве примера успешного применения перампана у детей представляем историю болезни наблюдаемого нами пациента с фокальной структурной эпилепсией, у которого введение в терапию дополнительным препаратом перампана (в сочетании с вальпроатом) в возрасте 8 лет привело к стойкой ремиссии приступов, продолжающейся >2 лет, улучшению показателей ЭЭГ, при хорошей переносимости терапии.

### Клинический случай

**Пациент К.**, 10 лет, находится под наблюдением в ИДНЭ им. Свт. Луки с ноября 2016 г. (с 5 лет) с диагнозом: структурная фокальная затылочная эпилепсия (G40.2) слева.

**Этиология:** мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (MOGHE) в задне-височно-затылочной области слева. **Приступы:** сенсорные зрительные, версивные, фокальные атонические (иктальные синкопы).

**Перинатальный анамнез** неотягощен. Ребенок от 1-й, нормально протекавшей беременности; роды в срок, физиологические; оценка по шкале Апгар — 9 баллов; масса тела при рождении — 3800 г.

**Наследственность** по эпилепсии неотягощена; у отца — снохождение в детстве.

**Раннее развитие** по возрасту. В настоящее время развитие соответствует возрасту. Учится в общеобразовательной школе.

**Анамнез заболевания.** Дебют приступов в возрасте 1 год: в бодрствовании, смотрел в окно — «следящее движение» глаз, цианоз губ, слезотечение — длительностью около 10 мин. Приступы этого типа повторялись с частотой 1 раз в год, зарегистрировано 3 приступа за 3 года, 3-й приступ отличался сочетанием с рвотой и головной

болью, последующим обмяканием, большой длительностью (1 ч), после приступа — сон.

Проведенные ЭЭГ и ВЭМ по месту жительства не выявили нарушений.

В 4 года появились приступы другого типа: в бодрствовании (в разное время в течение дня и если будили — ночью) говорит: «Ничего не вижу». Взгляд вперед и вправо, нистагм в одну сторону, в сознании, отвечал на вопросы. В дальнейшем зрение во время приступа сохранялось, но появились зрительные галлюцинации — цветные круги в левом поле зрения. Иногда поворот головы и глаз вправо. Во время приступов мог ходить и говорить (отвечал с задержкой, медленно). Длительность — от 5 до 30 с.

При введении окскарбазепина — аггравация: появились серийные приступы с интервалом <1 мин, до 15–25 приступов в сутки. Окскарбазепин отменен через 3 нед, введен вальпроат (приступы прекратились и отсутствовали в течение 6 мес (на фоне применения дозы 600 мг/сут)). После введения вторым препаратом ламотриджина в сочетании с депакином в связи с сохраняющимися нарушениями на ЭЭГ через 2 мес возобновились короткие приступы, с повышением частоты и интенсивности. Топирамат в сочетании с вальпроатом — агрессия, без эффекта на приступы.

Вальпроат (повышение дозы) в сочетании с леветирацетамом — без эффекта.

При отмене леветирацетама приступы стали реже, а при снижении дозы депакина до предыдущей дозы (600 мг/сут) приступы прекратились с октября 2016 г. Ремиссия сохранялась 2,5 года на фоне приема вальпроата 700 мг/сут. В возрасте 8 лет, без изменения терапии, было отмечено снижение концентрации вальпроата (56 мкг/мл; ранее ремиссия сохранялась на фоне концентрации >80 мкг/мл). Несмотря на то что проведенный ВЭМ в этот период не показал ухудшения, было рекомендовано увеличить дозу вальпроата. Однако еще до увеличения дозы приступы возобновились. При повышении дозы вальпроата до 1000 мг/сут приступы отсутствовали в течение 2 дней, далее возобновились, и их частота увеличилась до 10–20 в сутки, длительность — от 1 до 4 мин.

**Характеристика приступов:** нечеткость зрения, в некоторых случаях отдаленные предметы приближаются и затем внезапно отдаляются, пациент не может верно оценить расстояние, на котором расположены предметы. Во время приступа отведение глаз и иногда и головы вправо, моргание глазами, ощущение неустойчивости в связи с нечеткостью зрения.

**В неврологическом статусе:** черепные нервы — легкая недостаточность VII, XII справа. Мышечный тонус физиологичен, парезов нет. Незначительное преобладание сухожильных рефлексов справа, моторная неловкость правой кисти. Адиадохокинез. Пациент левша. При ориентировочном тестировании развитие соответствует возрасту.



*Ранее в динамике консультирован проф. Хольтхаузен (Германия). Пациент является кандидатом на хирургическое обследование, однако при отсутствии приступов и переброса эпилептиформной активности на ЭЭГ рекомендованы наблюдение, медикаментозная терапия. Рекомендовано поддерживать концентрацию вальпроевой кислоты на уровне 70–80 мкг/мл.*

*Повторно консультирован (консилиум с проф. Хольтхаузен, Германия) в возрасте 8 лет в связи со срывом ремиссии.*

*В связи с продолжением частых приступов после увеличения дозы вальпроата до 1000 мг/сут было рекомендовано введение вторым препаратом перампанела.*

*Титрация проводилась по 2 мг в 2 нед, стартовая доза – 2 мг на ночь, терапевтическая доза – 6 мг на ночь.*

*При введении перампанела в дозе 6 мг на ночь приступы прекратились.*

*В настоящее время ремиссия сохраняется >2 лет. Выявлена положительная динамика по данным ЭЭГ. Важно отметить, что ранее, несмотря на отсутствие приступов на фоне монотерапии депакином, по данным ЭЭГ не отмечалось улучшения.*

*ВЭМ на фоне приема перампанела: выраженная положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием (в 8 лет, до введения перампанела). Эпилептические приступы отсутствуют, ЭЭГ-паттерны приступов не регистрируются.*

*Периодическое замедление в левой височной области с включением единичных спайков в бодрствовании и пиковолновой активности во сне по левым лобно-височным отведениям.*

*Индекс эпилептиформной активности низкий (значительно снизился по сравнению с предыдущим исследованием).*

*В настоящее время получает вальпроат 500 мг утром и 500 мг вечером (1000 мг/сут), перампанел 6 мг на ночь.*

*Приступы в настоящее время отсутствуют. Лечение переносит хорошо, побочные эффекты отсутствуют.*

## **Заключение**

Проведенный нами анализ данных пациентов детского и подросткового возраста, получающих перампанел, подчеркивает высокую эффективность и хорошую переносимость перампанела не только у подростков, но и у детей в условиях реальной клинической практики, в том числе в низкой дозе 2–4 мг/сут. Показатели

эффективности и переносимости перампанела были сходными у детей и подростков: ремиссия приступов была достигнута у 27,6 и 29 % детей и подростков соответственно; доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 50 % и более – 52,4 % детей и 48,4 % подростков; высокая терапевтическая эффективность (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) – 80 % детей и 77 % подростков. Частота побочных эффектов составила 30,5 % у детей и 29 % у пациентов подросткового возраста, а частота отмены перампанела в связи с проблемами переносимости – 9,5 % у детей и 16,1 % у подростков.

В нашем анализе доля респондеров (пациентов с высоким терапевтическим эффектом – ремиссией или уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 %) в общей группе у детей и подростков составила 79,4 % (108 из 136), а ремиссия приступов была достигнута в 38 (27,9 %) случаях из 136. Важно отметить, что мы анализировали показатели, полученные при длительной терапии (до 6 лет).

Следует учитывать, что высокие показатели эффективности были получены, несмотря на участие в исследовании пациентов, резистентных к ранее проводимой терапии АЭП.

Введение перампанела в политерапии привело к исчезновению эпилептиформной активности по данным ЭЭГ или к значительной редукции индекса эпилептиформной активности более чем в 1/3 случаев.

Наши результаты показали, что перампанел высокоэффективен у пациентов со структурной эпилепсией и некоторыми формами генетической эпилепсии.

Показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес был высоким и составил 80,6 % в группе подростков, 78 % в группе детей, а в общей группе детей и подростков – 78,7 % (107 из 136).

Высокий показатель удержания на терапии может быть обусловлен высокой эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении, а также удобным режимом приема (однократно на ночь).

С учетом участия в данном наблюдении только пациентов с резистентными формами эпилепсии можно предполагать еще более высокую эффективность перампанела в случае его применения в качестве препарата первой дополнительной терапии.

## Распределение пациентов в группах по этиологии эпилепсии

**Группа I.** У пациентов детского возраста были диагностированы следующие формы эпилепсии:

1) структурная фокальная эпилепсия — 42 пациентов:

- фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) — 3 пациента;
- мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (МОГНЕ); фокальные приступы: сенсорные зрительные, версивные, фокальные атонические (иктальные синкопы) — 1 пациент;
- последствия герпетического энцефалита — 7 пациентов; в 1 из этих случаев была обнаружена мутация в гене *C8B* (ассоциированная с иммунными нарушениями и предрасположенностью к инфекциям с поражением нервной системы), таким образом, данный случай имел предположительно генетическую природу;
- последствия перинатальной энцефалопатии — 29 пациентов;
- повторные острые нарушения мозгового кровообращения неизвестной природы — 2 пациента;

2) генетическая и предположительно генетическая эпилепсия — 48 пациентов:

- предположительно генетические эпилепсии (с неустановленной этиологией) — 11 пациентов;
- генетические формы эпилепсии с верифицированной этиологией — 37 пациентов:
  - синдром Драве, генетический верифицированный (мутация в гене *SCN1A*) — 4 пациента;
  - генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене *PCDH19*, — 2;
  - хромосомная аномалия — частичная трисомия хромосомы 15 (мультифокальная эпилепсия с приступами по типу тонических флексорных спазмов) — 1;
  - генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией в гене *PING* (миоклонические абсансы, ночные тонические и билатеральные судорожные приступы), — 1,
  - генетическая эпилепсия, вызванная мутацией в гене *KIAA2022* (фенотип синдрома Леннокса–Гасто), — 1;
  - возможная роль мутаций в генах *MEF2C* и *SYN1-1*;
  - генетическая эпилепсия, связанная с мутацией в гене *SCN2A* (серийные эпилептические спазмы, атипичные абсансы с атоническим компонентом, приступы ежедневные, резистентные к терапии), — 1;
  - генетическая эпилепсия, связанная с мутацией в гене *PHACTR1 de novo* (фокальные приступы:

версивные, асимметричные тонические, гипomotorные, резистентное течение), — 1;

- генетическая эпилепсия с фебрильными приступами плюс, вызванная мутацией в гене *SCN9A*, — 2;
- генетическая эпилепсия при синдроме Клайнфельтера 47,XXY — 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *CDKL5*, — 2;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *KCNMA1*, — 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с туберозным склерозом с мутацией *TSC1*, — 2;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *CACNA1H*, — 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с микроделецией *19q13*, — 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *TSEN*, — 2;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *ATRX*, — 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *ARX*, — 2;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *GNAO1*, — 5;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *KCNT1*, — 1;
- генетическая эпилепсия, связанная с мутацией *MECP*, — 4;

3) идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами — 3 пациента;

4) эпилепсия неустановленной этиологии — 12 пациентов (при проведении высокоразрешающей МРТ и расширенных генетических исследований этиология не была установлена).

**Группа II.** У пациентов подросткового возраста были диагностированы следующие формы эпилепсии:

1) структурная фокальная эпилепсия — 18 пациентов:

- ФКД — 4 пациента. Из них в 1 случае — ФКД в сочетании с гиппокампальным склерозом, в 1 — ФКД в сочетании с мутацией в гене *DEPDC5* (унаследованной от отца);
- гиппокампальный склероз — 3;
- двусторонняя полимикрoгирия — 1;
- последствия перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС — 6;
- последствие нейроинфекции — 2;
- последствие острого нарушения мозгового кровообращения — 1;
- туберозный склероз (сочетанная структурная и генетическая этиология) — 1;

- 2) генетическая и предположительно генетическая эпилепсия – 13 пациентов:
- генетические формы эпилепсии с верифицированной этиологией – 9 пациентов:
    - синдром Драве, генетический верифицированный (мутация в гене *SCN1A*) – 4 пациента;
    - синдром Лафоры – 1;
    - генетическая эпилепсия, обусловленная мутацией *MECP2*, – 1;
    - хромосомопатии – 3 пациента: а) микроделеция 2q23.3, включая ген *CACNB4* (генетическая генерализованная эпилепсия с приступами в виде эпилептического миоклонуса век и генерализованными судорожными приступами), – 1 пациентка; б) синдром кольцевой 20-й хромосомы (генетическая фокальная лобная эпилепсия) – 1 пациентка; в) микроделеция 16p11.2 (генетическая фокальная эпилепсия,

- приступы: фокальные версивные, с остановкой активности, билатеральные судорожные, миоклонические, короткие тонические) – 1 пациентка;
- предположительно генетические эпилепсии (с предполагаемой, но не доказанной этиологией) – 2 пациента:
  - эпилептическая энцефалопатия с фенотипом синдромом Леннокса–Гасто неустановленной этиологии, предполагается роль мутации в гене *TBC1D24* – 1;
  - предположительно генетическая эпилепсия с билатеральными судорожными приступами и статусом миоклонических абсансов, предполагается роль мутации в гене *GABRB3*, унаследованной от отца, – 1;
- предположительно генетические эпилепсии (с неустановленной этиологией) – 2 пациента.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Возможности применения перампанела в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей. *Русский журнал детской неврологии* 2017;12(4):7–20. [Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Perampanel in the treatment of drug-resistant epilepsy in children. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2017;12(4):7–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-7-20.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения от 29.06.2015. Файкомпа. Регистрационный номер: ЛП-002200. Международное непатентованное название: Перампанел. [Medication package insert dated 29.06.2015. Fycompa. Registration number: LP-002200. International nonproprietary name: Perampanel. (In Russ.)].
3. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел) с изменениями от 07.12.2020 (РУ – ЛП-002200 от 23.08.2013). Доступно по: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=). [Short medication package insert for Fycompa® (perampanel) with amendments dated 07.12.2020 (RU – LP-002200 dated 23.08.2013). Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=). (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. Перампанел в дополнительной терапии фокальных и первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей 4–12 лет: клинические данные, опыт применения и практические рекомендации. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния* 2021;13(2):180–7. [Mukhin K.Yu., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Perampanel as additional therapy for focal and primary generalized tonic-clonic seizures in children aged 4–12 years: clinical data, application experience and practical recommendations. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2021;13(2):180–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087.
5. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е издание. М.: Бином, 2020. 672 с. [Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. *Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guideline for physicians. 5th edition.* Moscow: Binom, 2020. 672 p. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела (Файкомпы) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святытеля Луки). *Русский журнал детской неврологии* 2014;9(4):14–9. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Perampanel (Fycompa) for treatment of epilepsy (experience of the Svt. Luka's Institute of child neurology and epilepsy). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(4):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-14-19.
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая. *Русский журнал детской неврологии* 2016;11(2):52–62. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2016;11(2):52–62. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62.
8. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата перампанел (Файкомпа) в лечении эпилепсии (обзор зарубежной литературы). *Русский журнал детской неврологии* 2014;9(3):36–42. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of the new antiepileptic drug perampanel (Fycompa) in the treatment of epilepsy: a review of foreign literature. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(3):36–42. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-36-42.
9. Biro A., Stephani U., Tarallo T. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics* 2015;46(2):110–6. DOI: 10.1055/s-0035-1546276.

10. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008;12(4):501–39.
11. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013;70(1):35–40.
12. French J.A., Krauss G.L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79(6):589–96.
13. Fogarasi A., Flamini R., Milhet M. et al. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2020;61(1):125–37. DOI: 10.1111/epi.16413.
14. Getzoff N. Perampanel Clinical Review. Reference ID: 3910423. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/208277-Perampanel-Clinical-PREA.pdf>.
15. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9(4):449–58.
16. Hwang S.K., Lee Y.-J., Namet S.O. et al. Real-life effectiveness and tolerability of perampanel in pediatric patients aged 4 years or older with epilepsy: A Korean National Multicenter Study. *J Clin Neurol* 2020;16(1):53–9.
17. Krauss G.L., Bar M., Biton V. et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand* 2012;125(1):8–15.
18. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. *Epilepsia* 2014;55(7):1058–68.
19. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4- isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia* 2013;54(1):126–34.
20. Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78(18):1408–15.
21. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464P8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
22. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397P406.
23. Mukhin K., Pylaeva O., Bobylova M. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). *Epilepsia* 2021;62(Issue S3):P.156.
24. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(11):927–66.
25. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(12):1045–61.
26. Pina-Garza J.E., Rosenfeld W., Saeki K. et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav* 2020;104(Pt A):106876. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106876.
27. Rektor I., Krauss G.L., Bar M. et al. Perampanel Study 207: long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012;126(4):263–9.
28. Santamarina E., Bertol V., Garayoaet V. al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure* 2020;83:48–56. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.026.
29. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):9–12.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: <https://orcid.org/0000-0001-8855-7740>  
 О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: <https://orcid.org/0000-0001-9050-2036>  
 М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

**Конфликт интересов и финансирование.** Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

**Conflict of interest and financing.** This study was funded by Eisai. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

# Электроэнцефалографическая локализация зон патологической активности в динамике при доброкачественных возрастзависимых локализационно-обусловленных формах эпилепсии

О.В. Беляев<sup>1, 2</sup>, А.В. Стаховская<sup>2</sup>, Н.А. Резван<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

<sup>2</sup>Медицинский центр неврологии, диагностики и лечения эпилепсии «ЭпиЦентр»; Россия, 400131 Волгоград, ул. Донецкая, 14

**Контакты:** Олег Валерьевич Беляев [epileptic-center@mail.ru](mailto:epileptic-center@mail.ru)

Генетическая фокальная возрастзависимая эпилепсия составляет 25 % среди всех форм у детей с афебрильными приступами и является генетически-детерминированной локализационно-обусловленной формой. Основным паттерном межприступной патологической активности являются доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста в центрально-височных отведениях при роландической форме и с локализацией в задневисочном-теменно-затылочных отведениях при затылочной форме. С целью оценки электроэнцефалографической локализации зон патологической активности в динамике при доброкачественных возрастзависимых локализационно-обусловленных формах эпилепсии нами было проведено наблюдение в течение года за 72 пациентами в возрасте от 6 мес до 10 лет. Наблюдение показало, что независимо от пола и возраста пациента, получаемой терапии электроэнцефалографически регистрируется разнообразие локализации зон патологической активности как в дебюте заболевания, так и через год наблюдения, а также миграция данной активности.

**Ключевые слова:** эпилепсия, фокальная возрастзависимая эпилепсия, электроэнцефалограмма, доброкачественные эпилептиформные разряды детства

**Для цитирования:** Беляев О.В., Стаховская А.В., Резван Н.А. Электроэнцефалографическая локализация зон патологической активности в динамике при доброкачественных возрастзависимых локализационно-обусловленных формах эпилепсии. Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):31–41. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-31-41.

## Electroencephalographic localization of pathological activity areas in dynamics in patients with benign age-dependent focal epilepsy

O.V. Belyaev<sup>1, 2</sup>, A.V. Stakhovskaya<sup>2</sup>, N.A. Rezvan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ploshad Pavshykh Boytsov, Volgograd 400131, Russia;

<sup>2</sup>Medical Center of Neurology, Diagnosis, and Treatment of Epilepsy "EpiCenter"; 14 Dontskaya St., Volgograd 400131, Russia

**Contacts:** Oleg Valeryevich Belyaev [epileptic-center@mail.ru](mailto:epileptic-center@mail.ru)

Genetic focal age-dependent epilepsy accounts for 25% of epilepsy in children with non-febrile seizures and is a genetically determined focal pathology. The main pattern of interictal pathological activity include benign epileptiform discharges of childhood from the centrottemporal leads in patients with rolandic epilepsy and discharges from the posterior parietooccipital leads in patients with occipital epilepsy. We followed-up 72 patients with benign age-dependent focal epilepsy aged 6 months to 10 years for a year to assess the electroencephalographic location of pathological activity areas in dynamics. Electroencephalography demonstrated a variety of locations of pathological activity both at disease onset and after one year of follow-up, as well as migration of this activity, regardless of age, gender, and therapy.

**Key words:** epilepsy, focal age-related epilepsy, electroencephalography, benign epileptiform discharges of childhood

**For citation:** Belyaev O.V., Stakhovskaya A.V., Rezvan N.A. Electroencephalographic localization of pathological activity areas in dynamics in patients with benign age-dependent focal epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoj nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2021;16(4):31–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-31-41.

## Введение

Генетическая фокальная эпилепсия детского возраста представляет собой доброкачественную возраст-зависимую генетически-детерминированную локализационно-обусловленную форму эпилепсии с частотой встречаемости 25 % у детей с афебрильными судорогами (benign childhood seizure susceptibility syndrome, BCSSS) [15–17].

Для BCSSS характерны общие клинические признаки и электроэнцефалографические (ЭЭГ) характеристики:

- 1) возрастзависимое начало;
- 2) нормальный неврологический статус ребенка, нормальное психомоторное развитие ребенка до дебюта и после исчезновения приступов [1];
- 3) преобладание приступов во время сна (преимущественно при засыпании и пробуждении);
- 4) нарастание индекса патологической активности в состоянии медленного сна;
- 5) отсутствие патологических изменений по данным нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии).

Фокальная эпилепсия детского возраста с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия, РЭ) и затылочная эпилепсия (синдром Панайотопулоса, СП) — наиболее часто встречаемые формы среди генетических фокальных эпилепсий с возрастзависимым началом.

**Фокальная эпилепсия детского возраста с центрально-темпоральными спайками, или РЭ.** Это одна из наиболее частых форм эпилепсии детского возраста. Распространенность — 21 случай на 100000 человек здорового детского населения. В 75–85 % случаев возраст начала колеблется от 1 до 14 лет; чаще всего заболевание начинается в 6–10 лет. По полу преобладают мальчики [7]. Характерен преимущественно аутосомно-доминантный тип наследования, имеется связь с хромосомами 11p13 и 15q14, а также обнаруживаются мутации в генах *BDNF*, *ELP4*, *GRIN2A* (J. Sirven, P. Shafer, 2014), однако большинство пациентов не демонстрируют однотипных мутаций.

**Клиническая картина.** Приступы единичные, редкие, короткие, чаще во сне (преимущественно при засыпании и пробуждении); приступы в состоянии бодрствования встречаются у пациентов с РЭ не более чем в 10–15 % случаев [7]. Наиболее типичное начало приступов с соматосенсорной ауры: онемение, покалывание в области глотки, языка, десны с одной стороны. Типы приступов: гемифациальные (37 %),

фарингоральные (53 %), брахиофациальные (20 %), гемиклонии, вторично-генерализованные (20 %). Приступы сопровождаются гиперсаливацией, анартрией, «булькающими», «хрюкающими» звуками [3].

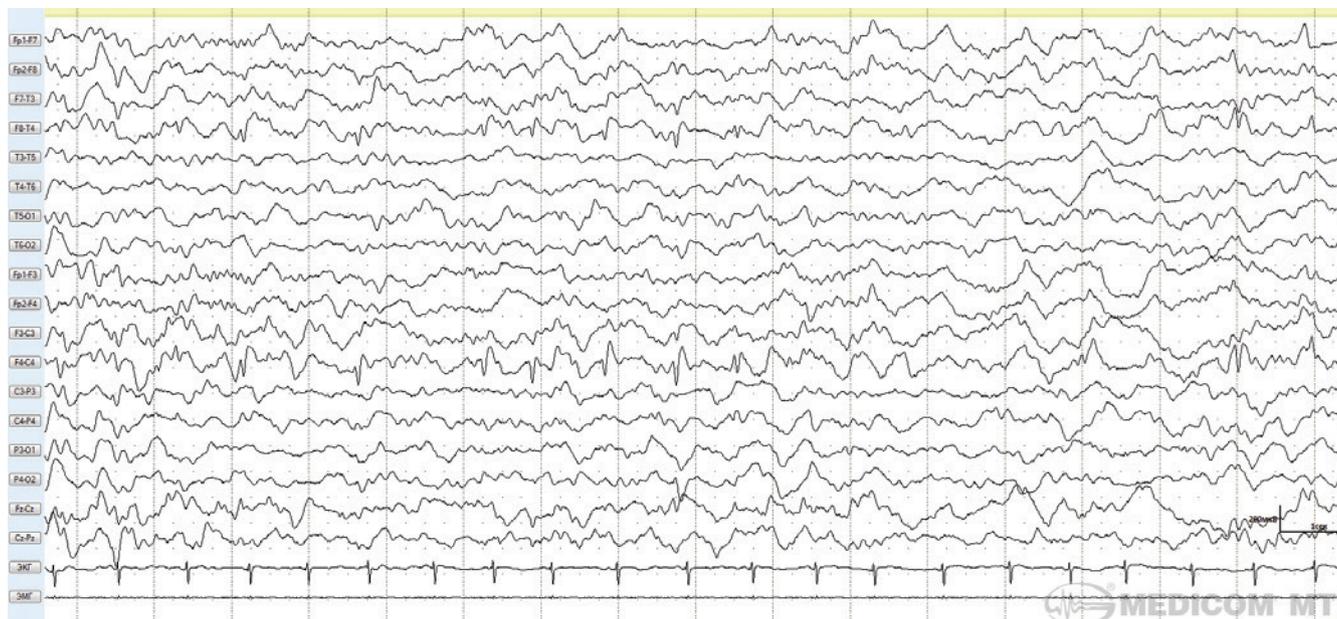
**Неврологический статус** у детей с РЭ в норме, однако нередко могут встречаться когнитивные, речевые и поведенческие нарушения [3, 13].

**Электроэнцефалограмма.** Основным паттерном межприступной патологической активности являются центрально-роландические спайки, или доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста (ДЭРД), преимущественно в центрально-височных отведениях, при обязательно сохранной основной активности. Эти комплексы представляют собой медленные бифазные высокоамплитудные пики, острые волны, комплексы острая — медленная волна, схожие с комплексами QRST на электрокардиограмме, имеющие тенденцию к группированию [7, 16]. Данные комплексы могут наблюдаться как унилатерально (обычно контралатерально гемифациальным приступам), так и билатерально [7]. Также отмечается миграция эпилептиформной активности с регистрацией ее то справа, то слева (так называемый shift), что не свидетельствует о прогрессировании болезни; возможно исчезновение и появление эпилептиформной активности вновь при последующих ЭЭГ-исследованиях [3] (рис. 1, 2). Нередко во время рутинной записи ЭЭГ эпилептиформная активность не регистрируется [3], а характерные центрально-роландические спайки выявляются только во сне [12]. Поэтому проведение видео-ЭЭГ-мониторинга во время сна является обязательным методом обследования.

Примерно у 20 % пациентов с РЭ на ЭЭГ выявляются пик-волновые комплексы, исходящие из других отделов коры.

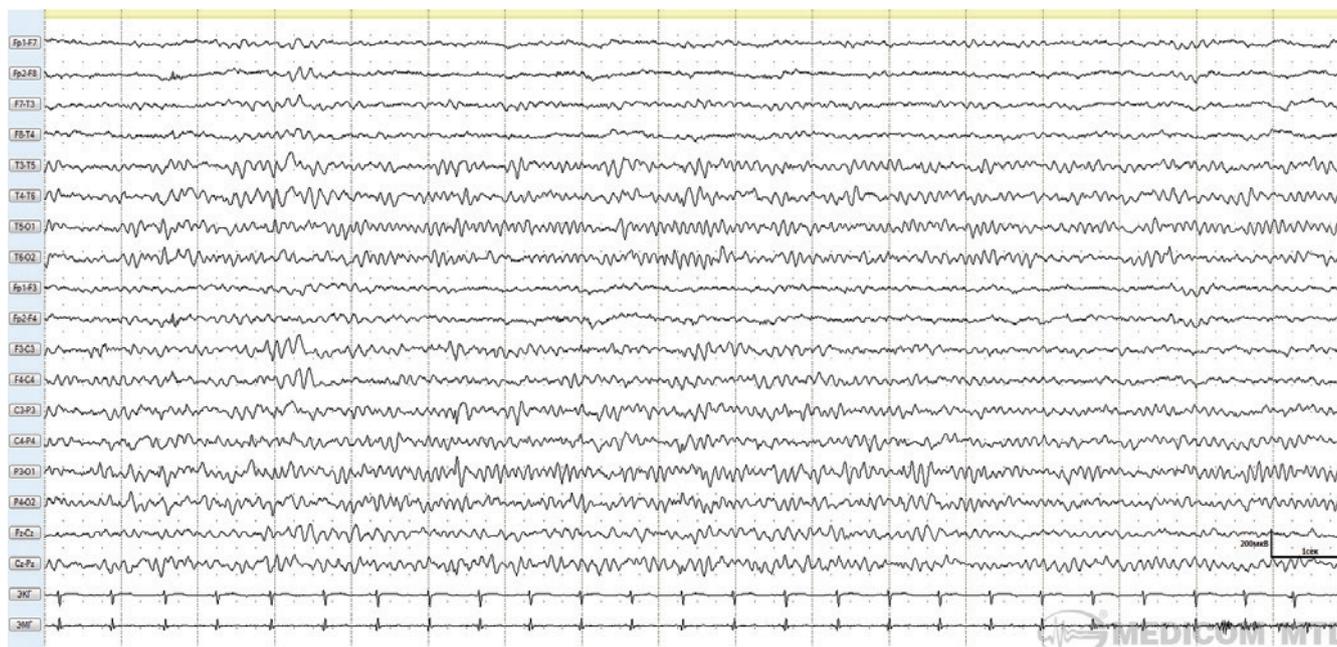
Наиболее полное исследование приступной (иктальной) патологической активности у больных РЭ представлено G. Sarovilla и соавт. (2011) [8]. Авторы выделили 4 различных иктальных ЭЭГ-паттерна:

- 1) наиболее часто встречаются низкоамплитудные быстрые спайки, нарастающие по амплитуде и уменьшающиеся по частоте по мере продолжения разряда;
- 2) быстрая активность, перемежающаяся с острыми волнами, нарастающая по частоте и амплитуде;
- 3) мономорфная тета-активность, нарастающая по амплитуде и уменьшающаяся по частоте;
- 4) региональное падение амплитуды биоэлектрической активности с последующим появлением одного из 3 вышеперечисленных вариантов иктальной активности.



**Рис. 1.** Видеозлектроэнцефалографический мониторинг пациентки 9 лет с диагнозом роландической эпилепсии. Во II стадии медленного сна в лобно-центрально-височной области правой гемисферы регистрируются сгруппированные спайк-волновые комплексы

**Fig. 1.** Video electroencephalographic monitoring of a 9-year-old female patient diagnosed with rolandic epilepsy. Grouped spike-and-wave complexes are registered in the frontal central temporal area of the right hemisphere during the second stage of slow-wave sleep



**Рис. 2.** Та же пациентка в возрасте 10 лет, на фоне приема антиэпилептических препаратов. Диагноз: роландическая эпилепсия. На электроэнцефалограмме в фоновой записи в теменной области левой гемисферы регистрируются редкие изолированные комплексы острая-медленная волна

**Fig. 2.** Same patient at the age of 10 years receiving antiepileptic drugs. Diagnosis: rolandic epilepsy. Rare isolated sharp-and-slow wave complexes originating from the left hemisphere are registered in the background recording on the electroencephalogram

У большинства пациентов иктальные ЭЭГ-паттерны варьировали от приступа к приступу. Не было отмечено четкой корреляции различных типов приступов у больных РЭ с определенными иктальными ЭЭГ-паттернами [7].

**Доброкачественная детская затылочная эпилепсия, или СП.** Это возрастзависимый синдром фокальной идиопатической эпилепсии, проявляющийся фокальными, главным образом автономными (вегетативными) приступами, автономным (вегетативным)

эпилептическим статусом, что является частой причиной развития нефебрильного бессудорожного статуса у детей [18].

По данным С.Р. Panayiotopoulos, синдром встречается с частотой 2–3 случая на 1000 в общей детской популяции и составляет 6 % всех случаев афебрильных приступов у детей от 1 года до 15 лет (или 13 % афебрильных приступов у детей в возрасте от 3 до 6 лет) [18]. Синдром одинаково часто встречается у мальчиков и девочек, хотя некоторые исследователи считают, что он чаще наблюдается у девочек – 2:1. С.Р. Panayiotopoulos и соавт. предполагают, что частота встречаемости синдрома может оказаться выше, если учитывать случаи с атипичными проявлениями [18].

**Этиопатогенез.** Вероятнее всего, СП – генетически детерминированная эпилепсия, хотя в настоящее время не найдены определенные гены и локусы заболевания. Наследственность по эпилепсии, по данным разных исследований, может быть отягощена в 7–10 % случаев [2, 5]. У 16 % детей отмечены фебрильные судороги в семейном анамнезе [2].

Основные механизмы и патофизиология СП неизвестны. Клинические результаты указывают на наличие повышенной диффузной возбудимости коры головного мозга, связанной с процессом ее созревания [5, 9]. С.Р. Panayiotopoulos и соавт. предполагают, что в определенном возрасте «судорожный порог» вегетативной нервной системы ниже, чем у коры головного мозга, поэтому приступ стартует именно с вегетативных симптомов (иногда ими ограничивается), и только потом появляются кортикальные симптомы [18].

**Клиническая картина.** Возраст дебюта – преимущественно 3–6 лет, но может варьировать от 1 до 14 лет.

А. Covanis и соавт. описывают следующую частоту клинических вариантов течения эпилептических приступов у пациентов с СП [11]:

- только вегетативные симптомы или вегетативный статус в 10 % всех случаев;
- сочетание вегетативных симптомов и нарушения сознания в 90 % случаев;
- девиация глаз в 60–80 % случаев;
- гемиклонии в 26 % случаев;
- вторично-генерализованные приступы в 20 % случаев.

Приступы возникают чаще во время ночного сна (2/3 случаев).

К характерным симптомам при СП относятся [2, 11]:

- вегетативные нарушения (90 %), среди которых лидирующее место занимают рвота и позывы к рвоте. Возможны и другие вегетативные симптомы: изменение цвета кожных покровов (бледность – 28 %, покраснение или цианоз – 12 %), мидриаз (7 %) или миоз (2 %), нарушения со стороны дыхательной (нерегулярное дыхание, апноэ) и сердечно-сосудистой систем (тахикардия),

кашель (3 %), недержание мочи (19 %) и/или кала (3 %), изменение двигательных функций кишечника, также возможны нарушения терморегуляции (встречаются редко – в 2 % случаев) – повышение температуры как в начале приступа, так и после него. Редко наблюдается полная остановка сердца, она была описана у 4 больных из 1000, после приступа у всех пациентов полностью восстановилась сердечная деятельность. Вегетативный эпилептический статус (обычно не сопровождающийся судорогами) развивается в редких случаях, продолжительность приступа в этом случае составляет более 30 мин;

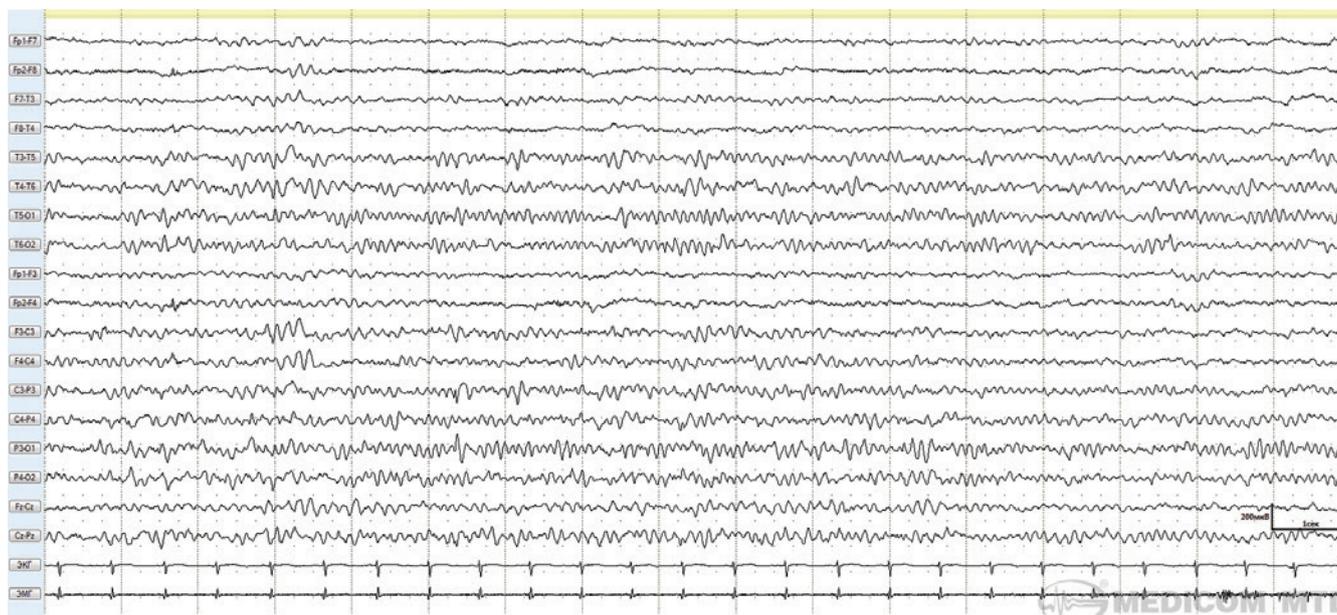
- девиация глаз – такой же распространенный симптом, как рвота, он встречается примерно у 60–80 % пациентов. Девиация глаз может быть кратковременной или длительной, она часто сопровождается девиацией головы и нарушением сознания;
- нарушение сознания: в начале приступа сознание обычно сохранено, при дальнейшем развитии приступа оно нарушается в 80–90 % случаев. Полная потеря сознания характерна для судорожных приступов, которые развиваются во время сна и переходят в эпилептический статус. Во время дневных приступов сознание нарушается обычно после развития вегетативных симптомов и изменения поведения;
- 30 % всех приступов заканчиваются гемиклоническими, реже – билатеральными тонико-клоническими судорогами;
- в 6–10 % случаев встречаются проявления приступов, характерных для РЭ.

**Неврологический статус** обычно в пределах нормы.

**Данные нейровизуализации** детей с СП обычно в пределах нормы.

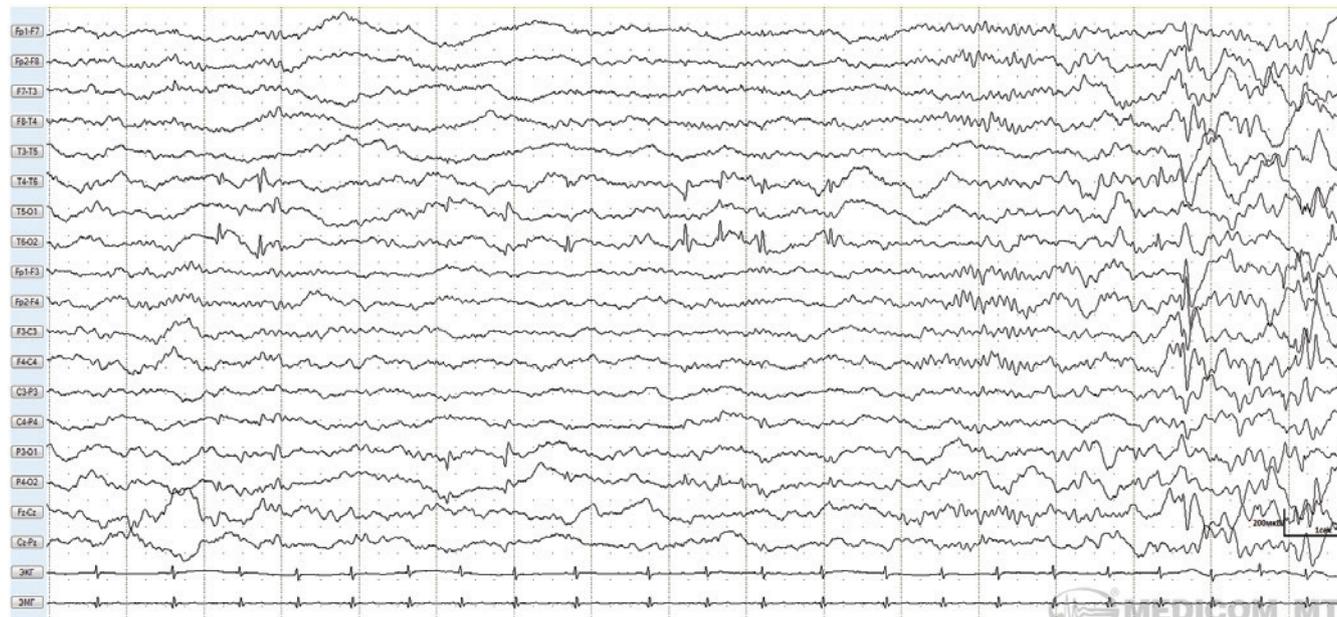
**Электроэнцефалограмма.** Несмотря на то, что в большинстве случаев регистрируются затылочные спайки, у значительного числа пациентов отмечаются спайки в других областях (возможно в 2 и более), наблюдающиеся в разные периоды времени или одновременно [11]. Межприступная (интериктальная) рутинная ЭЭГ в 10 % случаев – в пределах возрастной нормы. У 90 % пациентов в затылочных отведениях регистрируются острые волны, высокоамплитудные комплексы острая – медленная волна, морфологически соответствующие ДЭРД. Реже эпилептиформная активность регистрируется в центрально-задневисочно-теменной области. Патологическая активность может менять локализацию (возможна миграция в пределах одного полушария или миграция в другое полушарие) (рис. 3, 4).

По данным С.Р. Panayiotopoulos и соавт., частота и локализация спайков не определяют клинические проявления (частоту и тяжесть приступов) и прогноз



**Рис. 3.** Пациент 4 лет с диагнозом синдрома Панайотопулоса. На электроэнцефалограмме во II стадии медленного сна в затылочной области правой гемисферы регистрируются сгруппированные затылочные спайки, комплексы острая—медленная волна

**Fig. 3.** A 4-year-old male patient diagnosed with Panayiotopoulos syndrome. Grouped occipital spikes and sharp-and-slow wave complexes originating from the occipital region of the right hemisphere are registered during the second stage of slow-wave sleep



**Рис. 4.** Тот же пациент в возрасте 5 лет, через 1 год наблюдения, без антиэпилептических препаратов. Диагноз: синдром Панайотопулоса. На электроэнцефалограмме во II стадии медленного сна в задневисочно-затылочной области правой гемисферы регистрируются сгруппированные спайки, комплексы острая—медленная волна. Независимо в затылочной области левой гемисферы регистрируются изолированные комплексы острая—медленная волна

**Fig. 4.** Same patient at the age of 5 years, after one year of follow-up, without antiepileptic drugs. Diagnosis: Panayiotopoulos syndrome. Grouped spikes and sharp-and-slow wave complexes originating from the posterior temporooccipital region of the right hemisphere are registered during the second stage of slow-wave sleep. Isolated sharp-and-slow wave complexes are independently registered in the occipital area of the left hemisphere

течения синдрома [18]. В 19 % всех случаев на межприступной ЭЭГ можно зафиксировать своеобразную эпилептическую активность — повторные мультифо-

кальные спайк-волновые комплексы, идентичные по морфологии (coned-like — конусообразные комплексы) [18]. При рутинной ЭЭГ эта патологическая активность,

по-видимому, возникает одновременно в разных местах (уни- или билатерально), но обычно она вторично активизируется генератором первичной патологической активности, исходящей из задних отделов головного мозга. Может создаться впечатление о генерализованном разряде или вторичной билатеральной синхронизации. В 4 % случаев встречаются короткие генерализованные разряды.

**Иктальная ЭЭГ** описана в единичных случаях [18], представлена унилатеральной ритмичной медленно-волновой активностью тета-дельта-диапазона, нередко в сочетании с быстроволновой активностью и низко-амплитудными пиками.

**Цель настоящего исследования** – детальный анализ ЭЭГ-проявлений у пациентов с генетическими фокальными эпилепсиями детского возраста.

### Материалы и методы

Нами было проведено ретроспективное исследование группы пациентов, наблюдавшихся в медицинском центре «ЭпиЦентр» г. Волгограда с впервые установленным диагнозом генетической фокальной эпилепсии детского возраста в период с 2017 по 2018 г., с последующей оценкой каждого случая через год динамического наблюдения. Всего было отобрано 72 пациента (из них РЭ – 56 (77,8 %) случаев, СП – 16 (22,2 %)).

Средний возраст пациентов для каждой из 2 форм эпилепсии в нашем исследовании – 6 лет (от 6 мес до 10 лет).

В ходе исследования мы провели анализ данной группы по следующим критериям: возраст дебюта, пол, выбор терапии, распределение патологической активности в зависимости от формы заболевания.

### Результаты

**Распределение пациентов по возрасту дебюта.** Возраст дебюта при РЭ варьировал от 2 до 10 лет, средний возраст дебюта составил 6 лет. Дебют до 5 лет – 11 пациентов (19,6 %), от 5 до 10 лет – 45 (80,4 %).

Дебют при затылочной эпилепсии зарегистрирован в возрасте от 6 мес до 10 лет, в среднем возраст дебюта составил 6 лет. До 5 лет затылочная эпилепсия дебютировала у 5 (31,2 %) пациентов, в возрасте от 5 до 10 лет – у 11 (68,8 %) (табл. 1, 2).

**Гендерные аспекты.** При всех формах эпилепсии отмечается преобладание мужского пола: при РЭ – на 21,4 %, при затылочной эпилепсии – на 12,4 % (табл. 3, 4).

**Распределение пациентов в зависимости от выбора антиэпилептического препарата.** При обеих формах генетических фокальных эпилепсий наиболее часто применялся вальпроат (58,9 % случаев при РЭ и 56,3 % случаев при СП). Антиэпилептическую терапию не получали 21,4 % пациентов при РЭ и 31,3 % пациентов при СП (табл. 5, 6).

**Таблица 1.** Распределение пациентов с роландической эпилепсией по возрасту дебюта

**Table 1.** Distribution of patients with rolandic epilepsy by their age at onset

Возраст дебюта, лет Age at onset, years	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
<5	11 (19,6)
5–10	45 (80,4)

**Таблица 2.** Распределение пациентов с затылочной эпилепсией по возрасту дебюта

**Table 2.** Distribution of patients with occipital epilepsy by their age at onset

Возраст дебюта, лет Age at onset, years	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
<5	5 (31,2)
5–10	11 (68,8)

**Таблица 3.** Распределение пациентов с роландической эпилепсией по полу

**Table 3.** Distribution of patients with rolandic epilepsy by gender

Пол Gender	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Женский Female	22 (39,3)
Мужской Male	34 (60,7)

**Таблица 4.** Распределение пациентов с затылочной эпилепсией по полу

**Table 4.** Distribution of patients with occipital epilepsy by gender

Пол Gender	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Женский Female	7 (43,8)
Мужской Male	9 (56,2)

**Локализация интериктальной патологической активности.** При распределении зоны патологической активности по полушариям и областям головного мозга (рис. 5) мы не выявили достоверных различий в преобладании право- или левостороннего очага (табл. 7–10, рис. 6, 7).

**Таблица 5.** Распределение пациентов с роландической эпилепсией в зависимости от выбора антиэпилептического препарата

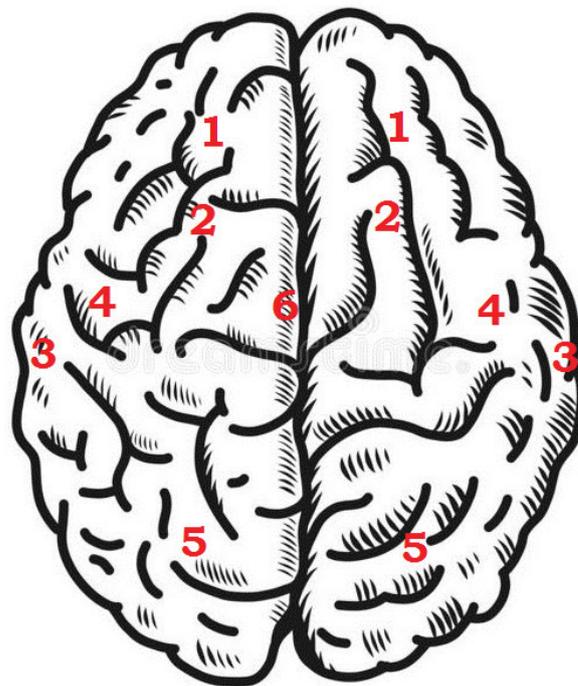
**Table 5.** Distribution of patients with rolandic epilepsy depending on their therapy

Препарат Drug	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Вальпроат Valproic acid	33 (58,9)
Леветирацетам Levetiracetam	1 (1,8)
Зонисамид Zonisamide	1 (1,8)
Вальпроат + леветирацетам Valproic acid + levetiracetam	5 (8,9)
Вальпроат + зонисамид Valproic acid + zonisamide	2 (3,6)
Без лечения No treatment	12 (21,4)

**Таблица 6.** Распределение пациентов с затылочной эпилепсией в зависимости от выбора антиэпилептического препарата

**Table 6.** Distribution of patients with occipital epilepsy depending on their therapy

Препарат Drug	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Вальпроат Valproic acid	9 (56,3)
Вальпроат + леветирацетам Valproic acid + levetiracetam	1 (6,3)
Вальпроат + сульгиам Valproic acid + sultiam	1 (6,3)
Без лечения No treatment	5 (31,3)



- 1 Лобная область / Frontal area
- 2 Лобно-центральная область / Frontal central area
- 3 Височная область / Temporal area
- 4 Центральнo-височная область / Central temporal area
- 5 Заднепроекционная область / Posterior area
- 6 Центральнo-вертексный регион / Central vertex area

**Рис. 5.** Возможное распределение эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме

**Fig. 5.** Possible distribution of epileptiform activity on the electroencephalogram

**Таблица 7.** Распределение эпилептиформной активности при роландической эпилепсии при первичном обращении пациента, n

Локализация эпилептиформной активности Location of epileptiform activity	Правое полушарие Right hemisphere	Левое полушарие Left hemisphere	Всего Total
Лобная область Frontal area	1	3	4
Лобно-центральная область Frontal central area	7	9	16
Височная область Temporal area	2	1	3
Центральнo-височная область Central temporal area	23	23	46
Заднепроекционная область Posterior area	2	2	4
Центральнo-вертексный регион Central vertex area	—	—	8
Норма Norma	—	—	2

**Таблица 8.** Распределение эпилептиформной активности при роландической эпилепсии через 1 год динамического наблюдения, n

**Table 8.** Distribution of epileptiform activity in patients with rolandic epilepsy after one year of follow-up, n

Локализация эпилептиформной активности Location of epileptiform activity	Правое полушарие Right hemisphere	Левое полушарие Left hemisphere	Всего Total
Лобная область Frontal area	1	0	1
Лобно-центральная область Frontal central area	3	6	9
Височная область Temporal area	1	2	3
Центрально-височная область Central temporal area	20	15	35
Заднепроекционная область Posterior area	3	5	8
Центрально-вертексный регион Central vertex area	—	—	3
Норма Norm	—	—	14

**Таблица 9.** Распределение эпилептиформной активности при затылочной эпилепсии при первичном обращении пациента, n

**Table 9.** Distribution of epileptiform activity in patients with occipital epilepsy at disease onset, n

Локализация эпилептиформной активности Location of epileptiform activity	Правое полушарие Right hemisphere	Левое полушарие Left hemisphere	Всего Total
Лобная область Frontal area	2	1	3
Центрально-височная область Central temporal area	2	3	5
Заднепроекционная область Posterior area	7	6	13
Вертексный регион Vertex area	—	—	3
Генерализованная Generalized	—	—	3
Норма Norm	—	—	1

**Таблица 10.** Распределение эпилептиформной активности при затылочной эпилепсии через 1 год динамического наблюдения, n

**Table 10.** Distribution of epileptiform activity in patients with occipital epilepsy after one year of follow-up, n

Локализация эпилептиформной активности Location of epileptiform activity	Правое полушарие Right hemisphere	Левое полушарие Left hemisphere	Всего Total
Лобная область Frontal area	1	3	4
Центрально-височная область Central temporal area	—	1	1
Заднепроекционная область Posterior area	4	3	7
Вертексный регион Vertex area	—	—	3
Генерализованная Generalized	—	—	1
Норма Norm	—	—	1

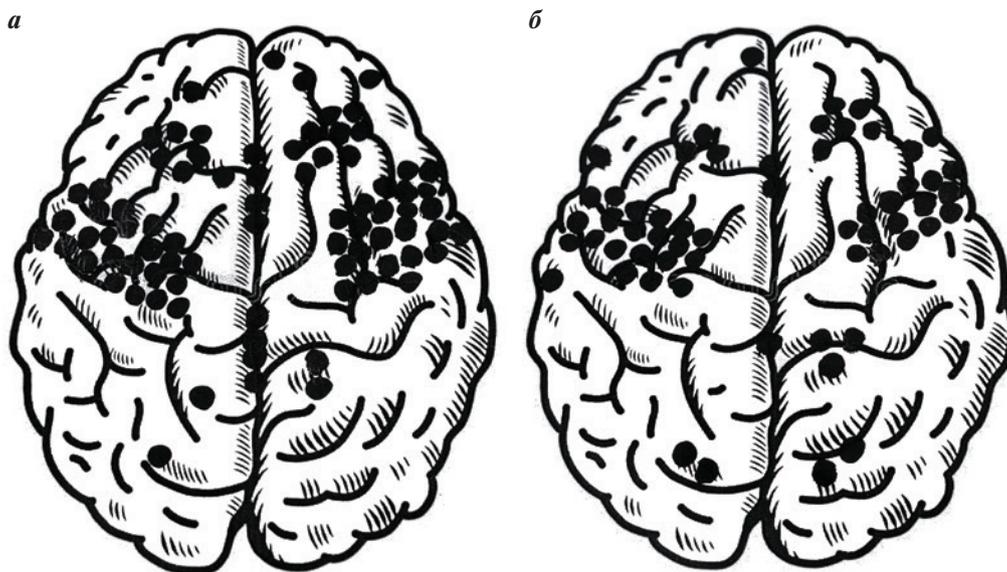


Рис. 6. Распределение эпилептиформной активности при роландической эпилепсии: а – дебют заболевания; б – через 1 год наблюдения  
 Fig. 6. Distribution of epileptiform activity in patients with rolandic epilepsy: a – disease onset; б – after 1 year of follow-up

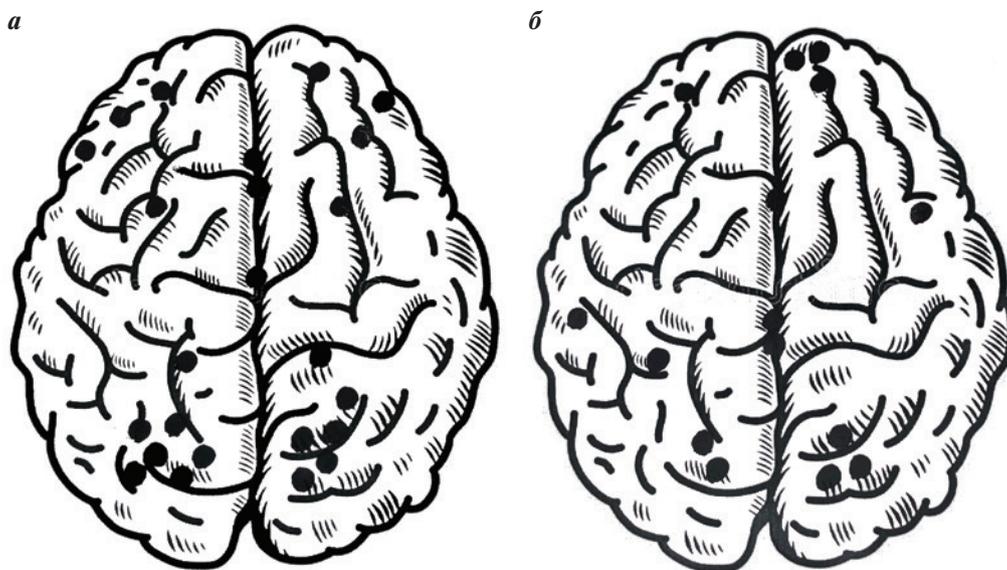


Рис. 7. Распределение эпилептиформной активности при синдроме Панайотопулоса: а – дебют заболевания; б – через 1 год наблюдения  
 Fig. 7. Distribution of epileptiform activity in patients with Panayiotopoulos syndrome: a – disease onset; б – after 1 year of follow-up

Среди включенных в исследование пациентов с РЭ у 24 человек в дебюте заболевания регистрировалось 2 и более фокусов патологической активности, у 30 пациентов – 1 фокус, у 2 – нормальный результат ЭЭГ.

Среди выбранных пациентов у 9 через год динамического наблюдения регистрировалось 2 и более фокусов эпилептиформной активности, соответственно у 33 пациентов – 1 фокус, у 14 – норма.

У 9 пациентов с доброкачественной затылочной эпилепсией (СП) в дебюте заболевания регистрировалось 2 и более фокусов патологической активности, у 6 – 1 фокус, у 3 пациентов была зарегистрирована генерализованная спайк-волновая активность, у 1 пациента – норма.

Через 1 год наблюдения у этих пациентов были зафиксированы следующие результаты: 2 и более фокусов регистрировались у 4 пациентов, 1 фокус – у 9, норма наблюдалась у 3 пациентов.

### Обсуждение

При анализе результатов обследований включенных в исследование пациентов нами были получены следующие данные:

Дебют заболевания при РЭ и доброкачественной затылочной эпилепсии в среднем составил 6 лет.

При всех формах эпилепсии отмечается незначительное преобладание пациентов мужского пола, статистически недостоверное ( $p > 0,1$ ).

При РЭ в дебюте заболевания чаще наблюдается локализация патологической активности в центрально-височной (62,5 %), а также лобно-центральной области (21,4 %), реже — в заднепроекционной области (3,6 %). Через 1 год наблюдения (независимо от приема антиэпилептических препаратов) отмечалась незначительная миграция зон патологической активности с сохранением превалирующего центрально-височного фокуса, а также нормализация ЭЭГ в 25 % случаев.

В случае доброкачественной затылочной эпилепсии в дебюте преобладает патологическая активность в заднепроекционной области (56,3 %), реже — в лобной области (25 %), а также генерализованная активность (18,8 %). В динамике отмечается значительная миграция фокусов патологической активности с доминированием в заднепроекционной области и вертексном регионе, а также нормализация ЭЭГ в 12,5 % случаев.

### Выводы

При сравнении локализации патологической эпилептиформной активности при РЭ и доброкачественной затылочной эпилепсии в динамике через год можно заметить миграцию данной активности.

Доброкачественная затылочная эпилепсия, по-видимому, не может называться затылочной в связи с разнообразием локализации зон патологической активности как в дебюте заболевания, так и через год наблюдения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д. Доброкачественные эпилептические приступы в младенчестве. Российский вестник перинатологии и педиатрии 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;55(5):58–63. (In Russ.)].
2. Белоусова Е.Д. Идиопатическая затылочная эпилепсия с ранним началом (синдром Панайотопулоса). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020;(6):97–104. [Belousova E.D. Early-onset idiopathic occipital epilepsy (Panayiotopoulos syndrome). Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020;(6):97–104. (In Russ.)].
3. 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.)].
4. Кременчугская М.Р., Кузенкова Л.М., Глоба О.В., Букш А.А. Клинико-электроэнцефалографические характеристики доброкачественной затылочной эпилепсии детского возраста с ранним дебютом (синдром Панайотопулоса). Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;6(1):57–63. [Kremenchugskaya M.R., Kuzenkova L.M., Globa O.V., Buksh A.A. Clinical and electroencephalographic characteristics of early-onset childhood benign occipital epilepsy (Panayiotopoulos syndrome). Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2014;6(1):57–63. (In Russ.)].
5. Матюк Ю.В., Котов А.С., Борисова М.Н. и др. Доброкачественная затылочная эпилепсия детского возраста с ранним дебютом (синдром Панайотопулоса). Описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2015;(10):71–7. [Matyuk Yu.V., Kotov A.S., Borisova M.N. et al. Early-onset childhood benign occipital epilepsy (Panayiotopoulos syndrome). Case report. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;(10):71–7. (In Russ.)].
6. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. В кн.: Эпилепсия: атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Пабблишинг, 2004. С. 277–288. [Mukhin K. Yu. Benign epileptiform discharges of childhood and their specificity. In: Epilepsy: atlas of electroclinical diagnosis. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 277–288. (In Russ.)].
7. Мухин К.Ю. Клинико-электроэнцефалографические характеристики идиопатической фокальной эпилепсии детского возраста с центрально-височными пиками. Русский журнал детской неврологии 2015;10(3):7–14. [Mukhin K. Yu. Clinical and electroencephalographic characteristics of idiopathic focal epilepsy of childhood with centrottemporal spikes. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(3):7–14. (In Russ.)].
8. Capovilla G., Beccaria F., Bianchi A. et al. Ictal EEG patterns in epilepsy with centrottemporal spikes. Brain Dev 2011;33(4):301–9.
9. Carballo R.H., Cersosimo R., Fejerman N. Idiopathic partial epilepsies with rolandic and occipital spikes appearing in the same children. J Epilepsy 1998;11:261–4.
10. Chahine L.M., Mikati M.A. Benign pediatric localization-related epilepsies. Epileptic Disord 2006;8:169–83.
11. Covanis A., Lada C., Skiadas K. Children with rolandic spikes and ictus emeticus: rolandic epilepsy or Panayiotopoulos syndrome? Epileptic Disord 2003;5:139–43.
12. Doose H., Neubauer B.A., Neuhauser G. EEG in childhood epilepsy initial presentation and long-term follow-up. London: John Libby Eurotext, 2003. Pp. 191–202.
13. Fejerman N., Carballo R.H. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. UK: J.L., 2007. Pp. 77–113.
14. Luders H.-O., Noachtar S. Atlas and classification of electroencephalography. 2000. 208 p.
15. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:2–5.
16. Panayiotopoulos C.P. Panayiotopoulos syndrome: A common and benign

- childhood epileptic syndrome. London: John Libbey & Company, 2002. P. 99.
17. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire: Bldon Medical Publishing, 2005. Pp. 223–269.
18. Panayiotopoulos C.P., Michael M., Sanders S. et al. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131:2264–86.
19. Panayiotopoulos C.P., Bureau M., Caraballo R. et al. Idiopathic focal epilepsies in children. In.: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. 5<sup>th</sup> edn. with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 217–254.
20. Parkinson G.M. High incidence of language disorder in children with focal epilepsies. *Dev Med Child Neurol* 2002;44(8):533–7.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность д.м.н., проф. К.Ю. Мухину за научную консультацию и исправления в процессе написания рукописи.

**Acknowledgments.** The authors are grateful to Doctor of Medical Sciences, prof. K.Yu. Mukhin for scientific advice and corrections in the process of writing the article.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

О.В. Беляев / O.V. Belyaev: <https://orcid.org/0000-0003-1148-0292>

**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 «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Volgograd State Medical University. The study was retrospective.



# Особенности диагностики и лечения сдавления мозга при патологии системы гемостаза у детей раннего возраста

М.Л. Лагунавичене<sup>1</sup>, С.Н. Ларионов<sup>1</sup>, Ю.А. Александров<sup>1</sup>, А.В. Ливадаров<sup>1</sup>, П.Г. Грузин<sup>1</sup>, А.В. Рудакова<sup>1</sup>, Е.Г. Осипова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нейрохирургическое отделение ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница»; Россия, 664007 Иркутск, ул. Советская, 57;

<sup>2</sup>отделение патологии и недоношенных детей ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница»; Россия, 664007 Иркутск, ул. Советская, 57

**Контакты:** Маргарита Львовна Лагунавичене [lagr93@mail.ru](mailto:lagr93@mail.ru)

Представлены результаты диагностики и лечения сдавления мозга на фоне патологии системы гемостаза у 6 из 37 пациентов с геморрагическими инсультами, находившихся на лечении в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» в 2017–2018 гг. Лабораторная диагностика выявила у 3 пациентов дефицит компонентов VIII фактора свертываемости (гемофилия типа А), у 1 пациента – дефицит XIII фактора свертываемости, 2 детей явились носителями генетических полиморфизмов тромбофилии. Возраст детей варьировал от 15 дней жизни до 2 лет, все пациенты мужского пола. Комплекс диагностических мероприятий включал неврологический осмотр, лабораторную диагностику системы гемостаза, интроскопические методы исследования: нейросонографию, мультиспиральную компьютерную и магнитно-резонансную томографию. С целью коррекции коагулопатии и остановки кровотечения проводилась консервативная терапия с использованием карантинизированной свежемороженой плазмы в дозе 15–25 мл/кг. В 2 случаях проводилось хирургическое лечение: в одном случае – декомпрессивная краниотомия, в другом – дренирование и эндоскопическое удаление гематомы. Оперативные вмешательства выполнялись на фоне переливания свежемороженой плазмы и эритроцитарной массы. В послеоперационном периоде отмечены регресс неврологической симптоматики, восстановление сознания. Летальных исходов не зарегистрировано. Обсуждаются особенности диагностики, тактики консервативного и хирургического лечения детей со сдавлением мозга при коагулопатиях.

**Ключевые слова:** коагулопатия, нарушение свертываемости крови, сдавление мозга, свежемороженая плазма

**Для цитирования:** Лагунавичене М.Л., Ларионов С.Н., Александров Ю.А. и др. Особенности диагностики и лечения сдавления мозга при патологии системы гемостаза у детей раннего возраста. Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):42–8. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-42-48.

## Diagnosis and treatment of brain compression in children with hemostasis disorders

M.L. Lagunavichene<sup>1</sup>, S.N. Larionov<sup>1</sup>, Yu.A. Aleksandrov<sup>1</sup>, A.V. Livadarov<sup>1</sup>, P.G. Gruzin<sup>1</sup>, A.V. Rudakova<sup>1</sup>, E.G. Osipova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital; 57 Sovetskaya St., Irkutsk 664007, Russia;

<sup>2</sup>Department of Pathology and Premature Infants, Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital; 57 Sovetskaya St., Irkutsk 664007, Russia

**Contacts:** Margarita Lvovna Lagunavichene [lagr93@mail.ru](mailto:lagr93@mail.ru)

We describe the diagnosis of and treatment for brain compression on background of hemostasis disorders in 6 out of 37 patients with hemorrhagic strokes treated in the Ivano-Matreninskaya Children's Clinical Hospital in 2017–2018. Laboratory examination revealed factor VIII deficiency (hemophilia A) in 3 patients, factor XIII deficiency in one patient; 2 children were carriers of thrombophilia genetic polymorphisms. The age of study participants varied between 15 days and 2 years; all of them were males. They have undergone neurological examination, laboratory testing (hemostasis), neurosonography, multislice computed tomography, and magnetic resonance imaging. Conservative therapy with quarantined fresh frozen

plasma (15–25 mL/kg) was used to correct coagulopathy and stop bleeding. Two patients had surgeries: decompressive craniectomy and drainage and endoscopic removal of hematoma. Children that were operated on received transfusion of fresh frozen plasma and red blood cells. Both of them had regression of neurological symptoms and restoration of consciousness in the postoperative period. None of the patients died. In this article, we discuss diagnostics and strategy of conservative and surgical treatment for children with brain compression and coagulopathies.

**Key words:** coagulopathy, blood clotting disorder, brain compression, fresh frozen plasma

**For citation:** Lagunavichene M.L., Larionov S.N., Aleksandrov Yu.A. et al. Diagnosis and treatment of brain compression in children with hemostasis disorders. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021; 16(4):42–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-42-48.

## Введение

Проблемы диагностики и лечения геморрагических нарушений мозгового кровообращения у детей раннего возраста приобретают все большую актуальность в связи со значительной частотой и распространенностью заболевания, которая составляет 2–3 случая в первые 5 лет жизни и 8–13 случаев у детей школьного возраста на 100 000 населения в год [4, 8, 15]. Основной причиной внутричерепных кровоизлияний в детском возрасте является патология гемостаза с нарушением формирования фибринового сгустка, что приводит к летальности в 38–40 % случаев [2, 5, 7, 10, 14]. Однако около 1/3 всех случаев инсульта развиваются у детей первого года жизни, а в этом возрасте вследствие незрелости свертывающей системы определить причинный фактор не всегда возможно [15]. Кроме того, коагулопатия может быть как причиной, так и следствием внутричерепного кровоизлияния [1, 12]. В педиатрической практике среди заболеваний системы гемостаза выделяют наследственные и приобретенные формы, при этом наследственные формы наблюдаются при дефиците VIII и IX факторов свертывания и составляют более 95 % всех форм коагулопатий, тогда как недостаточность V, VII, X, XI, I, II, XII, XIII факторов встречается редко и не превышает 1,5–2 % случаев [3, 6].

Клиническая картина поражения центральной нервной системы при коагулопатиях полиморфна. Так, у доношенных новорожденных одними из первых симптомов нарушения свертываемости крови являются обширные кефалогематомы, чаще двусторонние, у детей младшего возраста – внутричерепные кровоизлияния, а менее чем в 10 % случаев могут встречаться и интраспинальные гематомы [9]. Нетравматические спинальные гематомы чаще всего локализуются в шейно-грудном отделе на дорсальной поверхности спинного мозга [11, 13, 14].

**Целью исследования** явилось изучение особенностей диагностики и лечения детей раннего возраста со сдавлением мозга при патологии системы гемостаза.

## Материалы и методы

На базе отделения нейрохирургии и отделения патологии новорожденных ОГАУЗ «Городская Ивано-Матре-

нинская детская клиническая больница» за 2017–2018 гг. под наблюдением находилось 37 пациентов с диагнозом нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу. У 6 из них имело место сдавление головного или спинного мозга, и кровоизлияние развилось на фоне патологии системы гемостаза: у 3 пациентов выявлен дефицит компонентов VIII фактора свертываемости (гемофилия типа А), у 1 пациента – дефицит XIII фактора свертываемости, 2 детей явились носителями генетических полиморфизмов тромбофилии. В основу исследования был положен анализ особенностей диагностики и лечения сдавления мозга у 6 детей с коагулопатией. В 5 случаях гематологические нарушения были установлены впервые, 1 пациент ранее наблюдался у гематолога с наследственным дефицитом XIII фактора свертываемости. Возраст детей варьировал от 15 суток жизни до 2 лет. Все пациенты были мужского пола. Время поступления в стационар от начала заболевания варьировало от нескольких часов до 3 сут; 1 ребенок переведен из перинатального центра, 5 детей поступили из дома.

Комплекс диагностических мероприятий включал сбор анамнестических данных, клинико-неврологический осмотр, исследование лабораторных показателей (общий анализ крови, коагулологический скрининг с определением активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времени, концентрации фибриногена (по Клауссу), подсчет количества тромбоцитов), нейросонографию (у детей 1 года жизни) (LOGIQ E9), мультиспиральную компьютерную томографию (Optima ST 660) и магнитно-резонансную томографию (Magnetom Essenza 1,5 T) головного и спинного мозга, консультацию гематолога. Статистический анализ лабораторных данных выполнен с использованием программы Microsoft Exel 2013 и определением коэффициента Пирсона и *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты

В клинической картине заболевания имели место нарушения сознания, мышечного тонуса, двигательные и вегетативные расстройства, судорожные приступы, а также кровоизлияния различной локализации (рис. 1).

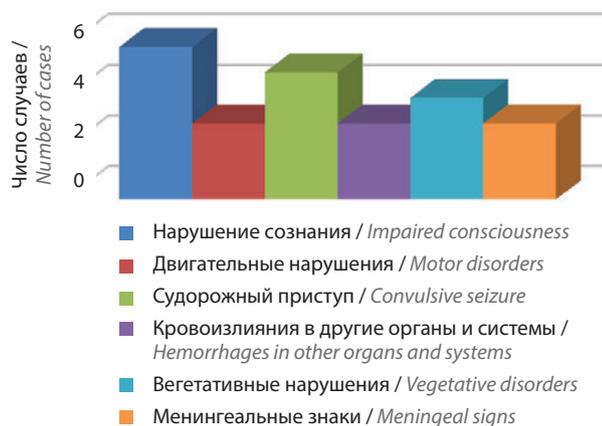


Рис. 1. Клинические проявления у включенных в исследование пациентов раннего возраста с геморрагическим инсультом

Fig. 1. Clinical manifestations in children with hemorrhagic stroke included in the study

Показатели крови у пациентов при поступлении в стационар  
Blood parameters of patients upon their admission to hospital

Показатели крови (норма) Blood parameter (reference range)	Значения показателей у пациентов (1–6) Values in patients (1–6)					
	1	2	3	4	5	6
Активность протеина С (60–140 %) Protein C activity (60–140 %)	104	–	62	62	–	–
Активность плазминогена (80–120 %) Plasminogen activity (80–120 %)	93	–	74↓	–	–	–
Фибриноген (2–4 г/л) Fibrinogen (2–4 g/L)	3,41	4,5↑	4,03↑	2,8	6,0↑	-
Активированное парциальное тромбопластиновое время (28–40 с) Activated partial thromboplastin time (28–40 s)	38,0	24,2↓	26,7	29,7	85,0↑	33,5
Тромбиновое время (14–21 с) Thrombin time (14–21 s)	20,10	11,6↓	13,0↓	16,7	–	15,1
Д-димер (<0,50) D-dimer (<0.50)	1,41↑	–	2,3 ↑	–	–	–
Протромбиновое время (13–18) Prothrombin time (13–18)	15,6	10,7↓	16,5	14,7	12,4↓	16,1
Агрегация тромбоцитов (14–18) Platelet aggregation (14–18)	–	12↓	16	–	–	14
Фибринолиз Fibrinolysis	–	>40	–	25	–	–
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (3,3–4,5) Soluble fibrin-monomeric complexes (3.3–4.5)	–	24	–	3,5	6,25↑	3,5
Эритроциты RBCs	4,1	1,22↓	3,33↓	3,97	2,3↓	4,7
Гемоглобин Hemoglobin	117↓	45↓	98↓	110	73↓	117
Тромбоциты Platelets	119↓	331	346	151↓	357	342

Методы нейровизуализации позволили выявить субдуральное кровоизлияние (1 случай), внутрижелудочковое кровоизлияние в проекцию заднего рога правого бокового желудочка (1 случай), кефалогематомы теменных областей с переходом на мягкие ткани шеи (2 случая), parenхиматозное кровоизлияние в правое полушарие (2 случая), субдурально-субарахноидальное кровоизлияние в теменно-затылочную область (1 случай), сдавление спинного мозга субдуральной гематомой CVII–LI (1 случай). Общее число патологий превышает 6, так как в некоторых случаях сочеталось несколько видов нарушений.

Результаты исследования общего анализа крови, коагулологический скрининг представлены в таблице.

Анализ полученных данных и их статистическая обработка позволили констатировать, что при церебральных и спинальных кровоизлияниях на фоне

врожденных коагулопатий имеет место высокая корреляционная зависимость между количеством тромбоцитов и временем свертывания крови, т.е. временем формирования фибринового сгустка, а также уровнем фибриногена и тромбиновым временем – коэффициент Пирсона составил 0,9454 и 0,7495 соответственно, при этом данная корреляционная связь является статистически значимой,  $p \leq 0,01$ . Корреляционная зависимость между уровнем фибриногена и активированным частичным тромбопластиновым временем также высока – коэффициент Пирсона равен 0,7688, при этом данная корреляционная связь является статистически неопределенной, критерий Стьюдента  $t_{эмп.}$  составил 3,2. При этом корреляционная зависимость между фибриногеном и количеством эритроцитов средняя – коэффициент Пирсона составил 0,6892, однако корреляционная связь является статистически незначимой,  $p \geq 0,05$ . Исходя из вышесказанного, можно заключить, что при поступлении у пациентов имело место нарушение преимущественно плазменного звена гемостаза, функция тромбоцитов также страдала, но, вероятно, была обусловлена снижением общего числа клеток (коэффициент Пирсона – 0,4415, что говорит об отсутствии корреляционной связи между снижением уровня тромбоцитов и снижением общего числа клеток).

Всем пациентам проводилась консервативная терапия с использованием карантинизированной свежезамороженной плазмы (СЗП) в дозе 15–25 мл/кг массы тела на ранних этапах лечения с целью коррекции коагулопатии и остановки кровотечения. В 2 случаях новорожденным в связи с увеличением объема гематомы, нарастанием симптомов внутричерепной гипертензии, развитием дислокационного синдрома (появление и учащение судорожных приступов, адинамия, угнетение сознания) выполнено оперативное лечение: в 1 случае была

проведена декомпрессивная трепанация черепа с удалением гематомы, и в 1 случае – эндоскопическое удаление гематомы. Оперативное вмешательство выполнялось на фоне переливаний СЗП и эритромассы, кроме того, введение СЗП осуществлялось и после операции. В послеоперационном периоде отмечались регресс неврологической симптоматики, восстановление сознания, купирование синдрома дислокации мозга. Летальных исходов не зарегистрировано.

Представляется интересным клиническое наблюдение сдавления головного мозга при патологии системы гемостаза у ребенка 1 мес жизни.

### Клинический случай

*Пациент в возрасте 1 мес. Состояние при поступлении было крайне тяжелым (оценка по шкале комы Глазго – 4 балла), что было обусловлено синдромом внутричерепной гипертензии. Ребенок по жизненным показаниям госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. По результатам проведенных лабораторных исследований выявлена постгеморрагическая анемия средней степени тяжести (гемоглобин – 92 г/л, эритроциты –  $2,0 \times 10^{12}$ ), при этом показатели коагулограммы соответствовали норме. После стабилизации состояния пациенту выполнена мультиспиральная компьютерная томография головного мозга, выявившая внутримозговую гематому правого полушария головного мозга, субдуральную гематогидрому правой лобно-теменно-затылочной области с дислокацией срединных структур (рис. 2). В связи с тяжестью состояния, по экстренным показаниям, выполнено наружное дренирование гематогидромы, одномоментно эвакуировано до 20 мл геморрагической жидкости. Состояние ребенка после оперативного вмешательства оставалось тяжелым, неврологическая картина свидетельствовала о выраженной дисфункции*

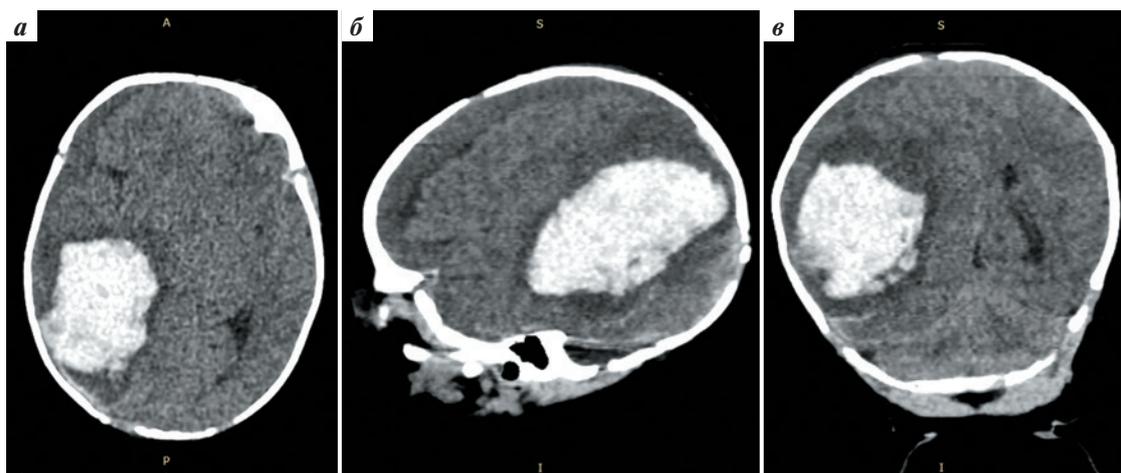


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга при поступлении: а – аксиальный срез; б – сагиттальная реконструкция; в – коронарная реконструкция

Fig. 2. Multislice computed tomography scan of the brain upon admission: a – axial view; б – sagittal reconstruction; в – coronal reconstruction

каудальных отделов ствола мозга. В течение 2 сут по системе наружного дренирования дополнительно эвакуировано 50 мл кровянистой жидкости. На 3-и сутки проведен 2-й этап оперативного лечения — эндоскопическое удаление внутримозговой гематомы с одномоментной эвакуацией 25 мл гемолизированной крови. В течение 2 дней ребенок находился в управляемой медикаментозной седации, в дальнейшем переведен на самостоятельное дыхание с кислородной поддержкой через биназальные канюли. На 10-е сутки после оперативного лечения пациент был переведен в отделение патологии и недоношенных детей. В динамике состояние ребенка с улучшением по неврологическому статусу, ребенок в ясном сознании, активный, питается через соску, прибавляет в массе, судорожных приступов не отмечалось.

Спустя 2 нед после повторного оперативного вмешательства выполнена контрольная мультиспиральная

компьютерная томография головного мозга. Выявлены картина формирующейся порэнцефалической кисты, зоны энцефаломалации, расширения наружных и внутренних ликворных пространств (рис. 3).

Определение генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, методом полимеразной цепной реакции зарегистрировало мутации в локусе F13 (103G>T, Val34Leu), что говорит о повышенном риске кровотечений.

Контрольная нейросонография (рис. 4) спустя 1 мес после оперативного лечения демонстрировала формирование внутримозговой кисты в правой теменно-височно-затылочной области. Магнитно-резонансная томография головного мозга верифицировала наличие участков энцефаломалации в обоих полушариях мозга, наличие порэнцефалической кисты, формирование асимметричной гидроцефалии S > D (рис. 5).

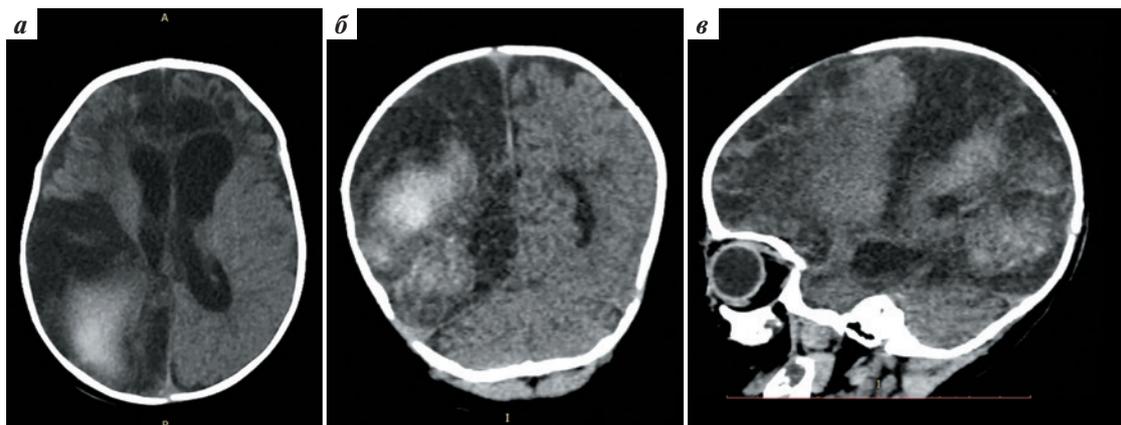


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга через 2 нед после оперативных вмешательств: а — аксиальный срез; б — сагиттальная реконструкция; в — коронарная реконструкция

Fig. 3. Multislice computed tomography scan of the brain 2 weeks postoperatively: a — axial view; б — sagittal reconstruction; в — coronal reconstruction

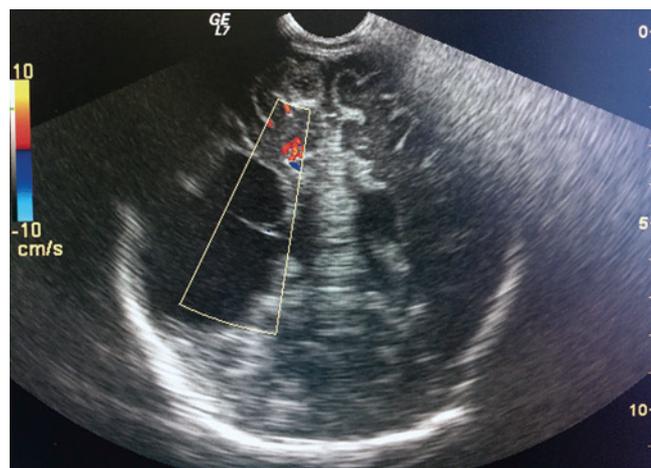


Рис. 4. Нейросонографический контроль спустя 1 мес после оперативного лечения (коронарный срез)

Fig. 4. Neurosonographic control 1 month postoperatively (coronal view)

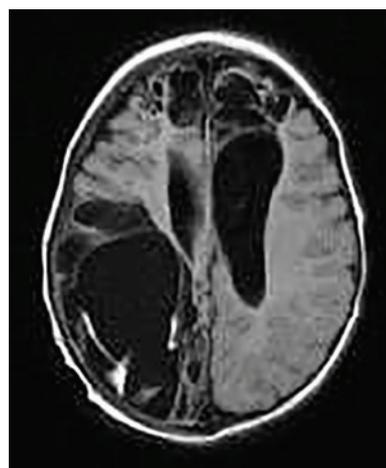


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга, T1-взвешенное изображение

Fig. 5. T1-weighted magnetic resonance image of the brain

## Обсуждение

Несомненно, сдавление головного и спинного мозга, развивающееся на фоне патологии гемостаза, имеет свои отличия, в первую очередь это особенности клинических проявлений: отсроченность симптомов поражения мозга, несоответствие объема кровоизлияния тяжести клинических признаков, а в случае травматического генеза повреждения — несоразмерность травмы размерам и распространенности гематомы.

Медикаментозная терапия внутричерепных кровоизлияний при коагулопатиях носит urgentный характер и направлена на восстановление гемостаза, коррекцию анемии, поддержание перфузии мозга. К сожалению, у детей 1 года жизни лабораторные тесты диагностики нарушений гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, количество тромбоцитов, маркеры активации системы гемостаза (фибрин-мономеры, D-димеры)) не всегда позволяют адекватно провести дифференциацию и определить форму коагулопатии, особенно на высоте кровотечения, что в первую очередь связано с незрелостью свертывающей системы. В связи с этим введение карантизированной СЗП в дозе 15–25 мл/кг массы тела пациента на ранних этапах лечения для коррекции коагулопатии и остановки кровотечения при церебральных и спинальных кровоизлияниях оправдано как с клинической, так и с лабораторной точки зрения. Также применяются инфузии тромбоцитарной и эритроцитарной взвеси, раствора Рингера, 5 % раствора декстрозы, аминокислот, транексамовой кислоты, противосудорожные препараты. Параллельно с лечебными мероприятиями необходимо проводить верификацию внутричерепной патологии для решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства. Лечение сдавления мозга у пациентов с патологией свертывающей системы крови требует комплексного

анализа лабораторных данных, клинических симптомов, темпов манифестации заболевания и скорости нарастания признаков компрессии мозга. До настоящего времени не определены четкие показания к оперативному и консервативному лечению травматических и нетравматических кровоизлияний у детей с патологией системы гемостаза, и в каждом конкретном случае многое зависит от команды специалистов, участвующих в лечении, их опыта и умений.

## Выводы

1. При диагностике и определении тактики лечения геморрагических нарушений мозгового кровообращения у детей раннего возраста необходимо учитывать клинические особенности, а именно несоответствие тяжести клинических проявлений объему гематомы, отсроченность манифестации кровоизлияния, склонность к повторным кровотечениям.
2. При определении показаний к хирургическому лечению сдавления головного мозга у пациентов с коагулопатией следует уделить внимание выраженности нарушений коагуляционных свойств крови и обеспечить их своевременную и адекватную коррекцию.
3. Хирургическое лечение внутричерепных кровоизлияний у детей с патологией системы гемостаза должно сопровождаться введением карантизированной СЗП, концентратов факторов свертывания крови как на этапах оперативного вмешательства, так и в пред- и послеоперационном периоде.
4. Высокая зависимость между плазменным звеном коагуляции и тромбоцитами, оказывающими влияние на переход протромбина в тромбин, вероятно, обусловлена свершившимся кровотечением и необходимостью активации плазменного звена коагуляции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдулин Д.И., Андреева Е.Н., Воеводин С.М. и др. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи. М.: Москва, 2014. С. 11–15. [Abdulin D.I., Andreeva E.N., Voevodin S.M. et al. Intraventricular hemorrhages and posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. Principles of medical care. Moscow, 2014. Pp. 11–15. (In Russ.)].
2. Гузева В.И., Охрим И.В., Максимова Н.Е. и др. Особенности острого периода черепно-мозговой травмы у детей с гемофилией. Педиатр 2017;8(3):158–63. [Guzeva V.I., Okhrim I.V., Maksimova N.E. et al. Acute period of traumatic brain injury in children with hemophilia. *Pediatr = Pediatrician* 2017;8(3): 158–63. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/PED83158-163.
3. Лившиц М.И., Попов В.Е., Колтунов И.Е. и др. Внутричерепные кровоизлияния у детей с гемофилией. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015;2(1):49–53. [Livshits M.I., Popov V.E., Koltunov I.E. et al. Intracranial hemorrhages in children with hemophilia. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2015;2(1):49–53. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-49-53.
4. Петрухин А.С., Бобылова М.Ю., Михайлова С.В. Этиология инсульта у детей. Журнал неврологии и психиатрии 2015;115(3–2):64–74. [Petrukhin A.S., Bobyllova M.Yu., Mikhaylova S.V. Etiology of stroke in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry* 2015;115(3–2):64–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20151153264-74.
5. Попов В.Е., Колтунов И.Е., Лившиц М.И. и др. Кровоизлияния в структуры центральной нервной системы у детей, больных гемофилией. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2017; 51(1):41–9. [Popov V.E., Koltunov I.E., Livshits M.I. et al. Hemorrhages

- in the central nervous system in children with hemophilia. *Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology* 2017;51(1):41–9. (In Russ.).
6. Шатохин Ю.В., Асланян К.С., Снежко И.В. и др. Опыт лечения редких наследственных коагулопатий. Главный врач. *Гематология* 2018;62(3):16–9. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-lecheniya-redkih-nasledstvennyh-koagulopatij>. [Shatokhin Yu.V., Aslanyan K.S. Snezhko I.V. et al. Experience in the treatment of rare hereditary coagulopathies. *Glavniy vrach = Chief Doctor. Hematology* 2018;62(3):16–9. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-lecheniya-redkih-nasledstvennyh-koagulopatij>. (In Russ.)].
  7. Astermark J., Petrini P., Tengborn L. et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Brit J Haematology* 1999;105(4):9–13.
  8. Goun J.G., Byung C.L., Jong-Hee Ch. Pediatric stroke. *J Kor Neurosurg Soc* 2015;57(6):396–400. DOI: 10.3340/jkns.2015.57.6.396.
  9. Jae J.L., Soo H.Y., Ki H.C. et al. Spontaneous spinal epidural hematoma in an infant: A case report and review of the literature. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44(2):84–7. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.2.84.
  10. Ljung R.C.R. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Brit J Haematol* 2008;140(4):378–84. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06949.x.
  11. Nilay N., Harish P., Jagdish Ch. Spinal epidural hematoma in a patient with hemophilia b presenting as acute abdomen. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;30(1):54–6. DOI: 10.1007/s12288-013-0245-4.
  12. Podolsky-Gondim G.G., Furlanetti L.L., Viana D.C. et al. The role of coagulopathy on clinical outcome following traumatic brain injury in children: analysis of 66 consecutive cases in a single center institution. *Childs Nerv Syst* 2018;34(12):2455–61. DOI: 10.1007/s00381-018-3989-1.
  13. Darby S.C., Wan Kan S., Spooner R.J. et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007;110(3):815–25. DOI: 10.1182/blood-2006-10-050435.
  14. Borkar S.A., Prasad G.L., Satyarthee G.D. et al. Spontaneous spinal extradural hematoma in a child with hemophilia B, surgery or medical management – A dilemma? *J Pediatr Neurosci* 2011;6(2):131–3. DOI: 10.4103/1817-1745.92837.
  15. Tran T.Q., Heaton H.A. Online CME Pediatric Emergency Medicine Reports. *Pediatric Stroke* 2015;20(10). Available at: <https://www.reliamedia.com/articles/136286>.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.Л. Лагунавичене / M.L. Lagunavichene: <https://orcid.org/0000-0001-7061-6300>

**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.

## Возможности терапии при заболеваниях спектра оптиконевромиелита

**Е.С. Новикова**

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

**Контакты:** Екатерина Сергеевна Новикова [novikova.ekserg@yandex.ru](mailto:novikova.ekserg@yandex.ru)

Заболевания спектра оптиконевромиелита – редкие хронические аутоиммунные воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы. Учитывая, что нарастание неврологического дефицита при заболеваниях спектра оптиконевромиелита обусловлено преимущественно повторяющимися обострениями, задачи фармакотерапии включают купирование рецидивов и предупреждение их развития. Информация о показаниях к назначению терапии и потенциальных побочных эффектах препаратов необходима для четкой оценки потенциальных преимуществ и рисков для пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита в каждом индивидуальном случае.

**Ключевые слова:** заболевания спектра оптиконевромиелита, антитела к миелинолигодендроцитарному гликопротеину, антитела к аквапорину 4, интерлейкин 6, анти-B-клеточная терапия

**Для цитирования:** Новикова Е.С. Возможности терапии при заболеваниях спектра оптиконевромиелита. Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):49–58. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-49-58.

### Possibilities of therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders

*E.S. Novikova*

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

**Contacts:** Ekaterina Sergeevna Novikova [novikova.ekserg@yandex.ru](mailto:novikova.ekserg@yandex.ru)

Neuromyelitis optica spectrum disorders are rare chronic autoimmune inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Considering that the increase in neurological deficit in neuromyelitis optica spectrum disorders is mainly due to repeated exacerbations, the goals of pharmacotherapy are represented by the relief of relapses and the prevention of their development. Information about indications for therapy and side effects is necessary to identify the benefits and risks for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders in each individual case.

**Key words:** neuromyelitis optica spectrum disorders, antibodies to myelinoligodendrocyte glycoprotein, antibodies to aquaporin 4, interleukin 6, anti-B-cell therapy

**For citation:** Novikova E.S. Possibilities of therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):49–58. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-49-58.

Заболевания спектра оптиконевромиелита (ЗСОНМ) – редкие хронические аутоиммунные воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы (ЦНС). Тяжесть течения обусловлена, как правило, повторяющимися аутоиммунными атаками на белок водного канала аквапорина 4 (AQP4), максимально экспрессируемый в первую очередь в области зрительных нервов и спинного

мозга. Для большинства пациентов характерно рецидивирующее, а не монофазное течение. Обострения часто приводят к слепоте и выраженным парезам, тяжелое обострение может закончиться летально. Среди демиелинизирующих заболеваний ЦНС ЗСОНМ менее распространены, чем рассеянный склероз, и отличаются высокоспецифическим серологическим биомаркером – иммуноглобулином G к AQP4 (AQP4-IgG),

выявляемым у 70–80 % пациентов. Поскольку нарастание инвалидизации обусловлено именно тяжестью повторяющихся обострений, основная цель терапии – избежать серьезных инвалидизирующих аутоиммунных атак у пациентов с ЗСОНМ [34].

В большинстве случаев ЗСОНМ ассоциированы с образованием антител к AQP4, однако не менее чем у 10–20 % пациентов с ЗСОНМ не выявляются аутоантитела этого типа. Исследования показали, что у данной подгруппы больных, а также у пациентов с изолированным поперечным миелитом или оптическим невритом выявлялись IgG-антитела к миелиновому олигодендроцитарному гликопротеину (MOG-IgG). В части случаев не удается выявить какой-либо биомаркер – такие пациенты относятся к серонегативным [31].

**Патогенез.** В основе заболевания лежит хронический аутоиммунный процесс. Считается, что у AQP4-положительных пациентов AQP4-IgG проникает в ЦНС путем эндотелиального трансцитоза или в области повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и связывается с белком трансмембранных водных каналов AQP4 (наиболее распространенными изоформами AQP4 в ЦНС являются M1 и M23, и их относительное количество может вносить вклад в различия по характеру поражения и тяжести заболевания), расположенным на мембране ножек астроцитов, участвующих вместе с капиллярами в формировании ГЭБ, а также на эпендимных клетках ЦНС. Это приводит к повреждению астроцитов, преимущественным механизмом которого служит комплемент-опосредованная цитотоксичность: AQP4-IgG относится к подклассу IgG1, который активирует систему комплемента. Активация комплемента приводит к образованию мембраноатакующего комплекса, опосредующего цитотоксическое действие на астроциты путем образования пор на клеточной мембране (комплементзависимая цитотоксичность). Также формируются продукты активации комплемента, такие как C3a и C5a, которые усиливают нейровоспаление за счет своих хемотаксических эффектов с инфильтрацией нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов в ткани ЦНС, а также за счет антителозависимой клеточной цитотоксичности. При нормальном состоянии в ЦНС отсутствует инициатор каскада комплемента C1q. Следовательно, первоначальное проникновение AQP4-IgG в ЦНС и связывание с астроцитарным AQP4 не активируют комплемент. Независимые от комплемента механизмы важны для патофизиологии ЗСОНМ, особенно для раннего развития повреждений. Взаимодействие AQP4-IgG с астроцитами приводит к усилению регуляции и секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления и окислительного стресса. Эти воспалительные медиаторы могут приводить к активации и пролиферации микроглии,

активации макрофагов и инфильтрации нейтрофилов/эозинофилов, наблюдаемой в пораженных тканях ЦНС. Выраженная активация микроглии наблюдается в области *area postrema*, других областях ствола мозга и очагах поражения спинного мозга у пациентов с ЗСОНМ. Активированная микроглия и макрофаги экспрессируют рецепторы Fc для связывания IgG. Связывание рецепторов Fc с частью Fc AQP4-IgG, связанной с астроцитами, запускает высвобождение цитотоксических соединений и дополнительный астроцитарный фагоцитоз. Связывание AQP4-IgG с астроцитами увеличивает проницаемость ГЭБ, что приводит к дегрануляции естественных клеточных киллеров и дополнительному цитотоксическому воздействию на астроциты. Последующее разрушение ГЭБ и секреция провоспалительных цитокинов [47] и хемокинов приводят к привлечению гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов, которые в дальнейшем разрушают ГЭБ и вторично повреждают олигодендроциты (которые не экспрессируют AQP4), вызывая демиелинизацию, потерю нейронов и т.д. [23, 31]. Одним из цитокинов, выделяемых поврежденными клетками, является интерлейкин 6 (ИЛ-6) – первичный регулятор острого и хронического воспаления, способствующий возникновению и поддержанию различных аутоиммунных и воспалительных заболеваний. ИЛ-6 может влиять на активность заболевания при ЗСОНМ, способствуя выживанию плазмобластов и таким образом стимулируя секрецию AQP4-IgG, а также снижая целостность и функциональность ГЭБ и увеличивая дифференцировку и активацию провоспалительных Т-лимфоцитов. Получены данные, что уровень ИЛ-6 достоверно повышен в цереброспинальной жидкости и сыворотке пациентов с ЗСОНМ [27,36,48]. Количество ИЛ-6 коррелирует с уровнем AQP4-IgG и уровнем глиального фибриллярного белка – индикатора повреждения астроцитов [49]. В одном из исследований концентрация ИЛ-6 в цереброспинальной жидкости, равная 7,8 пг/мл, была предложена в качестве оптимального порогового значения для диагностики ЗСОНМ [50]. Показано, что ингибирование ИЛ-6 улучшает контроль над заболеванием. Следовательно, рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6R) представляет собой многообещающую терапевтическую мишень для предотвращения рецидивов ЗСОНМ.

Хотя этиология и механизмы, запускающие продукцию аутоантител к AQP4 при ЗСОНМ, окончательно неясны, В-клетки определенно играют важную роль в патофизиологии. Производство патогенных высокоаффинных AQP4-IgG требует наличия В-клеток памяти, аутореактивных по отношению к AQP4, для последующей дифференциации в плазмобласты и зрелые плазматические клетки (клетки, секретирующие антитела), которые будут продуцировать AQP4-IgG. Было показано, что в периферической крови пациентов с ЗСОНМ, сероположительных по AQP4-IgG,

увеличивается количество плазмобластов. Поскольку ритуксимаб (off-label) эффективен у пациентов с ЗСОНМ без значительного падения сывороточных титров AQP4-IgG, В-клетки, вероятно, вносят вклад в патофизиологию ЗСОНМ посредством других механизмов. Данные механизмы включают секрецию провоспалительных цитокинов и презентацию антигена для активации Т-клеток путем представления аутоантигена через главный комплекс гистосовместимости класса II с последующим развитием Т-клеток в AQP4-аутореактивные CD4<sup>+</sup>-Т-фолликулярные вспомогательные клетки [31].

Заболевание спектра оптиконевромиелита с антителами к MOG клинически характеризуется преимущественным поражением зрительного нерва и спинного мозга во время обострений. На его долю приходится до 40 % пациентов с ЗСОНМ, которые являются сероотрицательными в отношении антител к AQP4. Однако в отличие от AQP4, который является астроцитарным белком, MOG экспрессируется на внешней поверхности миелина в ЦНС. Таким образом, иммуноопосредованные атаки против MOG, по-видимому, носят в первую очередь демиелинизирующий характер по сравнению с AQP4-сероположительным ЗСОНМ [7, 40].

**Критерии диагностики.** Сероположительность IgG к AQP4 в контексте воспалительного поражения ЦНС во время обострения, особенно в области зрительного нерва или спинного мозга, — это все, что требуется для подтверждения диагноза ЗСОНМ на основе новейших клинических критериев. Сероотрицательность для IgG к AQP4 требует соответствия различным дополнительным критериям [54].

**Диагностические критерии ЗСОНМ.** Идентификация AQP4-IgG в 2004 г. значительно облегчила дифференциацию ЗСОНМ от рассеянного склероза [33]. В 2006 г. выявление AQP4-IgG было включено в пересмотренные критерии диагностики ЗСОНМ [54]. Предпочтительным методом лабораторной идентификации является определение антител к AQP4 методом клеточной презентации антигена, обладающим наибольшей чувствительностью и специфичностью по сравнению с иммуноферментным анализом [24, 41].

**Диагностические критерии ЗСОНМ с AQP4-IgG:**

- 1) по крайней мере 1 клиническое проявление;
- 2) положительный тест на AQP4-IgG с использованием наилучшего доступного метода обнаружения;
- 3) исключение альтернативного диагноза.

**Диагностические критерии для ЗСОНМ без AQP4-IgG или ЗСОНМ с неизвестным статусом AQP4-IgG:**

- 1) по крайней мере 2 основных клинических проявления, возникшие в результате одного или нескольких обострений и отвечающие всем следующим требованиям:
  - а) по крайней мере 1-м основным клиническим проявлением должен быть оптический неврит,

острый распространенный поперечный миелит или синдром area postrema;

- б) диссеминация в пространстве (2 или более различных клинических проявлений);
  - с) выполнение дополнительных требований к магнитно-резонансной томограмме (МРТ), если это применимо;
- 2) отрицательные тесты на AQP4-IgG с использованием наилучшего доступного метода обнаружения или в случае, когда тестирование недоступно;
  - 3) исключение альтернативного диагноза.

**Основные клинические проявления:**

- 1) оптический неврит;
- 2) острый миелит;
- 3) синдром area postrema: эпизод необъяснимой икоты или тошноты и рвоты;
- 4) острый стволовой синдром;
- 5) симптоматическая нарколепсия или острый диэнцефальный синдром с ЗСОНМ-типичными очагами поражения на МРТ;
- 6) церебральный синдром с ЗСОНМ-типичными зонами поражения головного мозга на МРТ.

**Дополнительные требования к МРТ для ЗСОНМ без AQP4-IgG и ЗСОНМ с неизвестным AQP4-IgG статусом:**

- 1) оптический неврит: требуется МРТ головного мозга, демонстрирующая нормальные результаты либо только неспецифические изменения белого вещества, или МРТ зрительного нерва с T2-гиперинтенсивным очаговым поражением или накоплением контрастного препарата в режиме T1-взвешенных изображений, распространяющимся на более чем 1/2 длины зрительного нерва или вовлекающим хиазму;
- 2) острый миелит: требуется ассоциированное интрамедуллярное поражение на МРТ, распространяющееся на 3 или более смежных сегментов (распространенный поперечный миелит), или 3 или более смежных сегментов фокальной атрофии спинного мозга у пациентов с острым миелитом в анамнезе;
- 3) синдром area postrema: требуется ассоциированное поражение дорсального отдела продолговатого мозга/area postrema;
- 4) острый стволовой синдром: требуется наличие периепендимального поражения в области ствола мозга.

**Лечение ЗСОНМ.** Учитывая, что прогрессирование инвалидизации при ЗСОНМ в значительной степени связано с последствиями повторяющихся обострений, цели фармакотерапии состоят в эффективном купировании обострений (включая самый первый эпизод) и предотвращении будущих рецидивов.

Информация о показаниях к назначению терапии и потенциальных побочных эффектах лекарств необходима для четкой оценки потенциальных

преимуществ и рисков для пациентов с ЗСОНМ в каждом индивидуальном случае. Особые состояния, такие как беременность и коморбидность других аутоиммунных заболеваний, требуют дополнительной заботы и тщательного ухода. Будущие направления терапии, вероятно, будут включать идентификацию клинически полезных биомаркеров для прогнозирования рецидива и мониторинга терапевтического ответа, а также разработку эффективных лекарств с минимальными побочными эффектами, особенно оппортунистических инфекций, осложненных длительной иммуносупрессией.

**Терапия обострений.** Быстрое и эффективное лечение обострений имеет решающее значение для ускорения выздоровления, уменьшения неврологического дефицита и улучшения функционального результата. В табл. 1 представлены основные доступные методы лечения обострений ЗСОНМ [42, 48].

Терапия обострения заболевания осуществляется высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС): метилпреднизолон 1000 мг/сут внутривенно капельно от 5 до 7 сут с последующим переводом на пероральный прием преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут.

Недавние исследования показали, что внутривенное введение метилпреднизолона может улучшить остроту зрения и сохранить толщину слоя нервных волокон сетчатки при оптическом неврите, связанном с ЗСОНМ, а отсрочка лечения ГКС связана с неблагоприятными исходами (в отношении нарушения зрения) [37].

В случае неэффективности внутривенного введения глюкокортикостероидов (при отсутствии клинического улучшения после 3 дней пульс-терапии) необходимо проведение сеансов плазмафереза (максимально до 7 сеансов через день), рекомендуемый объем замещаемой плазмы крови составляет 30–35 мл/кг массы тела пациента во время каждого сеанса [4]. Возможные побочные эффекты плазмафереза включают инфекции, ассо-

циированные с установкой катетера, гипотензию, коагулопатии и электролитные нарушения.

Иммунсорбция – метод из области терапевтического афереза, альтернативный плазмаферезу в тех случаях, когда плазмаферез противопоказан или недоступен. Во время иммунсорбции фракция плазмы отделяется и затем проходит колонку экстракорпорального контура, в котором в качестве иммунсорбентов используются триптофан или протеин А. Этот процесс обеспечивает быстрое удаление иммуноглобулинов и компонентов комплемента, в то время как альбумин и факторы свертывания сохраняются [13].

Терапия внутривенными иммуноглобулинами иногда рассматривается как вариант лечения при обострениях ЗСОНМ, особенно у пациентов с противопоказаниями к терапии ГКС и применению афереза. Возможные механизмы иммуномодулирующего действия внутривенных иммуноглобулинов включают блокаду клеточных рецепторов, нейтрализацию цитокинов, комплементов и аутоантител, а также модуляцию иммунных эффекторных клеток [47].

**Предотвращение обострений.** В течение длительного времени с целью предотвращения рецидивов обострений использовалась иммуносупрессивная терапия off-label, поскольку ранее была показана эффективность некоторых из препаратов при других аутоиммунных заболеваниях, опосредованных наличием антител. Примерами таких препаратов могут сузить ритуксимаб, микофенолата мофетил, азатиоприн и преднизолон. Консенсусные рекомендации по лечению были основаны на нескольких наблюдательных клинических исследованиях, в которых отсутствовали маскирующие или контрольные группы; тем не менее все эти исследования показали, что подавление иммунитета в целом предотвращает рецидивы по сравнению с отсутствием иммунодепрессантов.

**Таблица 1.** Основные доступные методы лечения обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита

**Table 1.** The main available methods of treatment of exacerbations of neuromyelitis optica spectrum disorder

Препарат/метод лечения Drug/method	Доза, курс Dose, course
Метилпреднизолон Methylprednisolone	1000 мг внутривенно капельно № 5–7 1000 mg intravenous drip No. 5–7
Плазмаферез Plasmapheresis	Рекомендуемый объем замещаемой плазмы крови 30–35 мл/кг массы тела пациента во время каждого сеанса (максимально до 7 процедур) The recommended volume of blood plasma to be replaced is 30–35 ml/kg of the patient's body weight during each session (up to a maximum of 7 procedures)
Внутривенное введение иммуноглобулина Intravenous immunoglobulin	0,4 г/кг/сут в течение 5 дней 0.4 g/kg/day for 5 days
Иммунсорбция Immunosorption	См. в тексте статьи See in the text of the article

Открытие антител к AQP4 инициировало исследование механизмов, посредством которых происходит повреждение астроцитов, что в итоге привело к идентификации важнейших иммунологических мишеней, среди которых система терминального компонента, рецептор ИЛ-6 и В-клетки. В табл. 2 представлены основные препараты, доступные для предотвращения обострений ЗСОНМ.

**Глюкокортикостероиды.** Как правило, пероральный прием ГКС сочетается с использованием одного из иммуносупрессивных препаратов. Цель применения ГКС – стабилизация состояния пациента с дальнейшей постепенной отменой гормональной терапии и предотвращение появления побочных эффектов (гипертония, сахарный диабет, остеопороз, синдром Кушинга, повышенный риск инфекционных заболеваний; редкие побочные эффекты – эйфория и психоз) [4].

**Азатиоприн (off-label)** – препарат из группы антиметаболитов, аналог пурина, который блокирует синтез ДНК в особенно быстро пролиферирующих В- и Т-лим-

фоцитах и таким образом осуществляет иммуносупрессию; применялся ранее в качестве одного из препаратов 1-й линии для лечения ЗСОНМ. Азатиоприн начинают принимать в дозе 25–50 мг/сут и постепенно повышают дозу до 2,5–3,0 мг/кг/сут. Для достижения эффекта может потребоваться 4–6 мес, и в этот период обычно требуется дополнительный пероральный ГКС (как правило, преднизолон в дозе 1 мг/кг/день). Из нежелательных явлений – панцитопения, лекарственный гепатит. Один из наиболее опасных побочных эффектов – развитие лимфомы [21].

**Микофенолата мофетил (off-label)** – обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы, которая участвует в синтезе гуанозиновых нуклеотидов, обратимо ингибирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Препарат назначается для перорального приема (1–3 г/сут) и, как правило, применяется в случае плохой переносимости азатиоприна. Из нежелательных явлений наиболее часто отмечаются головная боль, запоры, выпадение волос, диарея, боль в животе и лейкопения,

**Таблица 2.** Основные препараты, доступные для предотвращения обострений заболеваний спектра оптиконевромиелита

**Table 2.** The main drugs available for the prevention of exacerbations of neuromyelitis optica spectrum disorder

Группа Group	Препараты Drugs
Иммунодепрессанты Immunosuppressants	Глюкокортикостероиды Азатиоприн (off-label) Микофенолата мофетил (off-label) Метотрексат (off-label) Циклоспорин А (off-label) Такролимус (off-label) Митоксантрон (off-label) Циклофосфамид (off-label) Glucocorticosteroids Azathioprine (off-label) Mycophenolate mofetil (off-label) Methotrexate (off-label) Cyclosporin A (off-label) Tacrolimus (off-label) Mitoxantrone (off-label) Cyclophosphamide (off-label)
Анти-В-клеточная терапия Anti-B cell therapy	Ритуксимаб (off-label) Инебилизумаб Rituximab (off-label) Inebilizumab
Препараты, блокирующие рецепторы ИЛ-6 IL-6 receptor blockers	Сатрализумаб Тоцилизумаб (off-label) Satralizumab Tocilizumab (off-label)
Препараты, блокирующие действие системы компонента Complement inhibitors	Экулизумаб Eculizumab
Внутривенные иммуноглобулины Intravenous immunoglobulins	–

также зафиксировано тератогенное действие препарата [43,47].

**Циклофосфамид.** Циклофосфамид (off-label) – неспецифический иммуносупрессивный препарат алкилирующего типа действия, влияющий на функции как Т-, так и В-клеток. Данные литературы относительно рекомендуемой дозы препарата разнятся от 7 до 25 мг/кг каждый месяц в течение 6 мес. Целесообразно рассматривать данный вид терапии при ассоциации ЗСОНМ с системной красной волчанкой, синдромом Шегрена. Из нежелательных явлений – геморрагический цистит, тошнота, диарея, лейкопения [43].

**Циклоспорин А и такролимус.** Циклоспорин А (off-label) вызывает ингибирование транслокации факторов транскрипции, что приводит к снижению активации транскрипции ИЛ-2, TNF $\alpha$ , ИЛ-3, ИЛ-4, CD40, GM-CSF и IFN $\gamma$  и, в конечном счете, к снижению пролиферации Т-клеток. Тремор, гипертония и нефротоксичность являются значимыми побочными эффектами циклоспорина А. Такролимус, препарат с аналогичными механизмами действия, приводит к ингибированию передачи сигнала Т-лимфоцитами и транскрипции ИЛ-2 [43].

**Метотрексат** (off-label) проявляет свою иммуносупрессивную активность за счет ингибирования дигидрофолатредуктазы, что приводит к повышенной чувствительности Т-клеток к апоптозу, благодаря чему достигается противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. Применяется в комбинации с преднизолоном: средняя доза метотрексата составляет от 17,5 до 50 мг/нед внутривенно, преднизолон назначается из расчета 1 мг/кг/сут. Цитопения, включая панцитопению, и дозозависимая гепатотоксичность, приводящая к жировой болезни печени, фиброзу и даже циррозу, являются важными осложнениями терапии данным препаратом [47].

**Митоксантрон** (off-label) – синтетический противоопухолевый препарат, который интеркалирует с ДНК, вызывая одно- и двухцепочечные разрывы, подавляет репарацию ДНК посредством ингибирования топоизомеразы II, таким образом снижая Т- и В-клеточный иммунитет. Митоксантрон в дозе 12 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела вводят внутривенно капельно медленно ежемесячно в течение 3–6 мес с последующими инфузиями 6–12 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 мес. Максимальная кумулятивная доза митоксантрона составляет 100–120 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Митоксантрон – достаточно токсичный препарат, при его применении существует риск развития агранулоцитоза, кардиомиопатии, оппортунистических инфекций. У женщин возможно развитие аменореи. Также существует риск развития острого лейкоза, поэтому применение данного препарата требует особенно тщательного контроля за нежелательными явлениями. Учитывая ограниченность применения данного метода, целесообразно рассматривать его назначение в качестве терапии

2-й линии, когда другие методы лечения оказались недостаточно эффективными [43].

**Экулизумаб** – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к С5-компоненту комплемента. Данный препарат первым был официально зарегистрирован для терапии ЗСОНМ с наличием антител к AQP4. Система комплемента играет важную роль в иммунопатогенезе ЗСОНМ, что было подтверждено рядом исследований. Экулизумаб ингибирует концевой белок комплемента (С5), предотвращая его расщепление на субъединицы С5а и С5b, оказывающие провоспалительное действие и ответственные за формирование мембраноатакующего комплекса [26, 46, 51]. В ходе клинических испытаний препарата было показано уменьшение риска обострений. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и назофарингит. Рекомендовано принимать 900 мг препарата каждую неделю в течение первых 4 нед, далее 1200 мг каждые 14 дней посредством внутривенной инфузии (время инфузии в среднем составляет от 25 до 45 мин). Применение экулизумаба ассоциировано с повышенным риском развития менингококковой инфекции, поэтому перед началом терапии все пациенты должны пройти вакцинацию [23, 34].

**Анти-В-клеточная терапия.** Растущее количество информации о роли В-клеток в адаптивном иммунном ответе делает В-клетки важной терапевтической мишенью при аутоиммунных заболеваниях. Анти-В-клеточная терапия занимает все более значительное место в патогенетическом лечении демиелинизирующих заболеваний ЦНС, являясь важным составляющим компонентом препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза. Наиболее активно внедряются антитела к CD20-дифференцировочному рецептору на поверхности В-клеток [19, 23].

**Ритуксимаб** (off-label) – химерное моноклональное антитело, нацеленное на CD20, первоначально разработанное для лечения В-клеточной лимфомы. Применение ритуксимаба быстро приводит к заметному истощению пула CD20+ В-клеток из-за опосредованной комплементом и клетками цитотоксичности [16]. CD20 представляет собой активированный гликозилированный трансмембранный фосфопротеин, экспрессия которого начинается несколько позже и теряется несколько раньше во время развития и дифференцировки В-клеток, чем экспрессия CD19. CD20 участвует в активации, дифференцировке и транспорте кальция В-клеток, а дефицит CD20 у человека приводит к снижению способности вызывать ответ В-клеток на независимые от Т-клеток антигены.

Ритуксимаб (off-label) рекомендован в качестве поддерживающей терапии 1-й линии при ЗСОНМ в рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ 2010 г. [43] и рекомендациях 2014 г.

исследовательской группы по ЗСОНМ NEMOS [47]. При ЗСОНМ нет стандартизированного протокола лечения ритуксимабом, и в клинической практике его применение определяется опытом отдельного невролога и центра. Существует общее мнение, что фаза индукции должна состоять из инфузии 2 г в виде 2 доз по 1 г с интервалом 2 нед или 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 4 нед. Подходы к поддерживающей терапии противоречивы — в разных центрах применяются разные протоколы [39, 57].

Известно, что старт анти-В-клеточной терапии сопряжен с риском обострения заболевания, поэтому целесообразно проводить инфузию ритуксимаба на фоне перорального приема ГКС. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты: инфузионные реакции разной степени выраженности, лейкопения, инфекции мочевыделительной системы и верхних дыхательных путей [15].

**Инебилизумаб** (препарат не зарегистрирован в РФ для терапии ЗСОНМ) — гуманизированное моноклональное антитело к рецептору CD19+-В-лимфоцитов, препарат был зарегистрирован для терапии ЗСОНМ с AQP4-IgG. CD19 представляет собой трансмембранный гликопротеин I типа, который принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Он экспрессируется на ранних про-В-клетках, поздних про-В-клетках, В-клетках памяти, плазмобластах и некоторых плазматических клетках, последние из которых являются основным клеточным источником защитных, высокоспецифичных антител, а также аутоантигенспецифических антител. CD19 влияет на активацию и дифференцировку В-лимфоцитов посредством модуляции передачи сигналов рецепторов на В-лимфоцитах. CD19 важен для установления оптимизированных иммунных ответов путем модуляции антигеннезависимого развития В-клеток и индуцированной иммуноглобулином активации В-лимфоцитов. Дефицит CD19 у экспериментальных животных и людей приводит к нарушению гуморальных реакций и общей повышенной восприимчивости к инфекции [22]. Применение инебилизумаба оказывает иммуносупрессивное действие путем влияния на В-клетки, а также ингибирующее действие на синтез и секрецию AQP4-IgG секретирующими антителами клетками. Инебилизумаб вводится внутривенно капельно 1 курс в 1-й и 15-й день суммарно 600 мг, при этом во время 1 курса с целью предотвращения развития обострения дополнительно назначается гормональная терапия. Поскольку истощение В-клеток может быть связано с обострением в начале лечения, целесообразно назначение перорального преднизолона 20 мг/сут или эквивалентного ГКС в период с 1-го по 14-й день с постепенным снижением дозы до 21-го дня, чтобы свести к минимуму риск рецидива сразу после 1-го курса лечения инебилизумабом. Поддерживающая доза препарата составляет 300 мг. Среди

нежелательных явлений наиболее часто отмечались инфузионные реакции [17].

**Терапия, нацеленная на рецептор ИЛ-6 (блокада сигнальной системы ИЛ-6). Тоцилизумаб (off-label).** К сожалению, примерно у 20 % пациентов с ЗСОНМ развивается рецидив, несмотря на полное истощение В-клеток [28, 29]. В таких случаях возможно рассмотреть вопрос о применении препаратов, направленных на блокирование рецепторов ИЛ-6, которые показали свою эффективность у пациентов с агрессивным течением ЗСОНМ и множественной лекарственной резистентностью [5, 9]. Средняя терапевтическая доза составляет 6–8 мг/кг массы тела ежемесячно внутривенно капельно. Из побочных явлений были отмечены повышение уровня холестерина, инфекции, тромбоз глубоких вен и нейтропения.

**Сатрализумаб** представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, вводимое подкожно, которое связывает как мембраносвязанные, так и растворимые рецепторы ИЛ-6, блокируя пути передачи сигналов ИЛ-6, участвующих в воспалении. Препарат был создан специально для лечения ЗСОНМ и разработан с использованием технологии рециркуляции антител, которая продлевает период нахождения препарата в плазме [25, 45]. ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, который продуцируется различными типами клеток и участвует в различных воспалительных процессах. ИЛ-6 способствует дифференцировке наивных Т-клеток в Т-хелперы, которые в присутствии ИЛ-6 в дальнейшем стимулируют дифференциацию В-клеток в плазмобласты, которые, в свою очередь, продуцируют антитела к AQP4. ИЛ-6 также повышает проницаемость ГЭБ, облегчая проникновение антител к AQP4 и проникновение воспалительных клеток в ЦНС.

Согласно данным, полученным в ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования III фазы для изучения эффективности сатрализумаба, добавленного к лечению иммунодепрессантами у пациентов с ЗСОНМ (SAkuraSky), сатрализумаб приводил к более низкому риску рецидива, чем плацебо. В протоколе приняли участие 83 пациента в возрасте от 12 до 84 лет, соответствовавшие критериям диагноза ЗСОНМ, как AQP4-IgG-сероположительные, так и серонегативные, рандомизация проводилась в соотношении 1:1. Исследование достигло своей основной конечной точки с 62 % снижением риска развития рецидива, причем в подгруппе сероположительных пациентов вероятность обострения снижалась на 78 % [45]. Эффективность и безопасность сатрализумаба в монотерапии была оценена в III фазе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (SAkuraStar): 95 пациентов в возрасте от 18 до 74 лет, с любым серологическим статусом AQP4-IgG, были рандомизированы в соотношении

2:1 для приема либо сатрализумаба (120 мг подкожно), либо плацебо. Исследование SAKuraStar достигло своей основной конечной точки с 55 % снижением риска рецидива, причем в подгруппе пациентов с AQP4-IgG-сероположительным ЗСОНМ эффективность достигла 74 % [25, 45]. Важной особенностью исследования SAKuraSky являлось участие пациентов в возрасте от 12 до 17 лет; 7 пациентов подросткового возраста были включены в двойной слепой период исследования (сатрализумаб ( $n = 4$ ); плацебо ( $n = 3$ )), и все 7 пациентов продолжали получать сатрализумаб в период открытой фазы. Эффективность у взрослых и подростков оказалась сопоставимой. Профиль безопасности препарата у пациентов подросткового возраста соответствовал профилю, наблюдаемому в общей популяции [25, 45, 56].

Синдромы боли и усталости встречаются у большинства пациентов с ЗСОНМ и описаны у пациентов с антителами к MOG [56]. Поскольку во многих случаях эти симптомы недостаточно контролируются и, следовательно, значительно влияют на качество повседневной жизни пациентов, существует представление о том, что таргетная терапия блокаторами рецепторов ИЛ-6 может иметь положительное влияние на восприятие боли, помимо снижения частоты рецидивов [6, 7].

Препарат вводится подкожно. Начальная доза — 3 инъекции по 120 мг 1 раз в 2 нед, затем по 120 мг каждые 4 нед. Частота нежелательных явлений в исследовании SAKuraSky была сопоставима в группе исследуемого препарата и группе плацебо; наиболее часто встречались инфекции мочевыводящих путей и верхних дыхательных путей, а также назофарингит [25, 51].

**Иммуноглобулины.** Возможно применение инфузий человеческого иммуноглобулина в дозе 0,4 г/кг/сут в течение 5 дней, затем 0,4–1,0 г/кг/сут каждые 2–3 мес. Данный вариант терапии предупреждения обострений целесообразен для применения у пациентов с рецидивирующими инфекциями на фоне терапии иммуносупрессантами [4].

Таким образом, в настоящее время в России зарегистрировано 2 препарата для лечения ЗСОНМ, сероположительного по антителам к AQP4: сатрализумаб и экулизумаб. При этом терапия анти-MOG-сероположительных пациентов и пациентов с серонегативным статусом окончательно не регламентирована. Лечение пациентов, серонегативных по антителам к AQP4, часто остается в рамках off-label [43, 47, 52].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко А.Н., Смирнова Н.Ф., Шукин И.А. и др. Офатумумаб — новый препарат для лечения рассеянного склероза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2021;121(7 вып. 2):1–8. [Boyko A.N., Smirnova N.F., Shchukin I.A. et al. Ofatumumab is a new drug for the treatment of multiple sclerosis. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2021;121(7 issue 2):1–8. (In Russ.)].
2. Котов А.С., Новикова Е.С., Меткечева Ю.В. Клинический полиморфизм демиелинизирующих заболеваний, ассоциированных с антителами к MOG. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2020;120(12):95–101. [Kotov A.S., Novikova E.S., Metkechekova Yu.V. Clinical polymorphism of anti-MOG-associated demyelinating diseases. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2020;120(12):95–101. (In Russ.)].
3. Котов С.В., Новикова Е.С., Котов А.С. Анти-B-клеточная терапия у пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2021;13(4):18–24. [Kotov S.V., Novikova E.S., Kotov A.S. Anti-B-cell therapy in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Nevrologiya, neyropsihiatriya, psihosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics 2021;13(4):18–24. (In Russ.)].
4. Симанив Т.О., Васильев А.В., Аскарова Л.Ш., Захарова М.Н. Оптикомиелит и заболевания спектра оптиконейромиелита. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019;119(10 вып. 2):35–48. [Simaniv T.O., Vasiliev A.V., Askarova L.Sh., Zakharova M.N. Opticomyelitis and diseases of the opticoneuromyelitis spectrum. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 2019;119(10 issue 2):35–48. (In Russ.)].
5. Araki M., Aranami T., Matsuoka T. et al. Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. Mod Rheumatol 2013;23:827–31. DOI: 10.1007/s10165-012-0715-9.
6. Assever S., Cooper G., Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: a systematic literature review of pathophysiology, symptoms and current treatment strategies. Front Neurol 2020;11:778. DOI: 10.3389/fneur.2020.00778.
7. Assever S., Schmidt F., Chien C. et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler J Exp Transl Clin 2018;4(3):2055217318796684. DOI:10.1177/2055217318796684.
8. Ataie-Kachoe P., Pourgholami M.H., Morris D.L. Inhibition of the IL-6 signaling pathway: a strategy to combat chronic inflammatory diseases and cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2013;24:163–73. DOI: 10.1371/journal.pone.0060817.
9. Ayzenberg I., Kleiter I., Schröder A., Hellwig K. et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica non responsive to anti-CD20 therapy. JAMA Neurol 2013;70:394–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.1246.
10. Baker D., Pryce G., James L.K. et al. The ocrelizumab phase II extension trial suggests the potential to improve the risk: Benefit balance in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2020;44:102279. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102279.
11. Beekman J., Keisler A., Pedraza O. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: patient experience and quality of life. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm

- 2019;6(4):e580.  
DOI: 10.1212/NXI.0000000000000580.
12. Bennett J.L., O'Connor K.C., Bar-Or A. et al. B lymphocytes in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):1–11. DOI: 10.1212/NXI.000000000000104.
  13. Braun N., Risler T. Immunoabsorption as a tool for the immunomodulation of the humoral and cellular immune system in autoimmune disease. *Ther Apher* 1999;3:240–5. DOI: 10.1046/j.1526-0968.1999.00155.x.
  14. Chavarro V.S., Mealy M.A., Simpson A. et al. Insufficient treatment of severe depression in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;e286. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000286.
  15. Ciron J., Audoin B., Bourre B. et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol* 2018;174(4):255–64. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.11.005.
  16. Collongues N., Brassat D., Maillart E. et al. Efficacy of rituximab in refractory neuromyelitis optica. *Mult Scler J* 2016;22:955–9. DOI: 10.1177/1352458515602337.
  17. Cree B.A., Bennett J.L., Kim H.J. et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:1352–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31817-3.
  18. Damato V., Evoli A., Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:1342–8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1637.
  19. De Souza Moraes A., Brum D.G., Ierich J.C. et al. A highly specific and sensitive nanoimmunosensor for the diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Scientific Rep* 2019;9(1):1–9. DOI: 10.1038/s41598-019-52506-w.
  20. Dienz O., Eaton S.M., Bond J.P. et al. The induction of antibody production by IL-6 is indirectly mediated by IL-21 produced by CD4+ T cells. *J Exp Med* 2009;206:69–78. DOI: 10.1038/s41598-019-52506-w.
  21. Espiritu A.I. Efficacy and tolerability of azathioprine for neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Rel Disord* 2019;33:22–32. DOI: 10.1016/j.msard.2019.05.011.
  22. Forsthuber T.G., Cimbara D.M., Ratchford J.N. et al. B cell-based therapies in CNS autoimmunity: differentiating CD19 and CD20 as therapeutic targets. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:175628641876169. DOI: 10.1177/1756286418761697.
  23. Frampton J.E. Eculizumab: A review in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Drugs* 2020;80(7):719–27. DOI: 10.1007/s40265-020-01297-w.
  24. Fryer J.P., Lennon V.A., Pittock S.J. et al. AQP4 autoantibody assay performance in clinical laboratory service. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1(1). DOI: 10.1212/NXI.000000000000011.
  25. Gao Y., Zhang B., Yang J. Satralizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Ann Pharmacother* 2021;55(9):1167–71. DOI: 10.1177/1060028020976669.
  26. Hinson S.R., McKeon A., Fryer J.P. et al. Prediction of neuromyelitis optica attack severity by quantitation of complement-mediated injury to aquaporin4-expressing cells. *Arch Neurol* 2009;66:1164–67. DOI: 10.1001/archneurol.2009.188.
  27. Icoz S., Tuzun E., Kurtuncu M. et al. Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 anti-body positive neuromyelitis optica patients. *Int J Neurosci* 2010;120:71–5. DOI: 10.3109/00207450903428970.
  28. Jacob A., Weinschenker B.G., Violich I. et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: Retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443–8. DOI: 10.1001/archneur.65.11.noc80069.
  29. Kim S.H., Kim W., Li X.F. et al. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol* 2011;68:1412–20. DOI: 10.1001/archneurol.2011.154.
  30. Kimbrough D., Fujihara K., Jacob A. et al. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 2012;1:180–7. DOI: 10.1016/j.msard.2012.06.002.
  31. Kitley J., Waters P., Woodhall M. et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies. *JAMA Neurol* 2014;71(3):276. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5857.
  32. Lee C., Ka-Fung H., Chiu P. et al. Differential brainstem atrophy patterns in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Magn Reson Imaging* 2017;47(6):1601–9. DOI: 10.1002/jmri.25866.
  33. Lennon V.A., Wingerchuk D.M., Kryzer T.J. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitisoptica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
  34. Levy M., Fujihara K., Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol* 2021;1:60–7. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30392-6.
  35. Lunemann J., Nimmerjahn F., Dalakas M.C. Intravenous immunoglobulin in neurology. Mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80–9. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.253.
  36. Matsushita T., Tateishi T., Isobe N. et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS One* 2013;8:e61835. DOI: 10.1371/journal.pone.0061835.
  37. Nakamura M., Nakazawa T., Doi H. et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1777–85. DOI: 10.1007/s00417-010-1344-7.
  38. Palanichamy A., Jahn S., Nickles D. et al. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2014;193:580–6. DOI: 10.4049/jimmunol.1400118.
  39. Pellkofer H.L., Krumbholz M., Berthele A. et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. *Neurology* 2011;76:1310–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182152881.
  40. Salama S., Khan M., Pardo S. et al. MOG antibody-associated encephalomyelitis/encephalitis. *Mult Scler J* 2019;25(11):1427–33. DOI: 10.1177/1352458519837705.
  41. Sato D.K., Nakashima I., Takahashi T. et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology* 2013;80(24):2210–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318296ea08.
  42. Schuh E., Berer K., Mulazzani M. et al. Features of human CD3+CD20+ T cells. *J Immunol* 2016;197:1111–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1400118.
  43. Sellner J., Boggild M., Clanet M. et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17:1019–32. DOI: 10.1038/s41598-019-52506-w.
  44. Stiebel-Kalish H., Hellmann M.A., Mimouni M. et al. Does time equal vision in the acute treatment of a cohort of AQP4 and MOG optica neuritis? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e572. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000572.
  45. Traboulsee A., Greenberg B.M., Bennett J.L. et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*

- Neurol 2020;19:402–12.  
DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30078-8.
46. Tradtrantip L., Felix C.M., Spirig R. et al. Recombinant IgG1 Fc hexamers block cytotoxicity and pathological changes in experimental *in vitro* and rat models of neuromyelitis optica. *Neuropharmacology* 2018;133:345–53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.02.002.
47. Trebst C., Jarius S., Berthele A. et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261:1–16. DOI: 10.1007/s00415-013-7169-7.
48. Uchida T., Mori M., Uzawa A. et al. Increased cerebrospinal fluid metalloproteinase-2 and interleukin-6 are associated with albumin quotient in neuromyelitis optica: their possible role on blood-brain barrier disruption. *Mult Scler* 2017;23:1072–84. DOI: 10.1177/1352458516672015.
49. Uzawa A., Mori M., Arai K. et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler* 2010;16:1443–52. DOI: 10.1177/1352458510379247.
50. Uzawa A., Mori M., Masuda H. et al. Interleukin-6 analysis of 572 consecutive CSF samples from neurological disorders: a special focus on neuromyelitis optica. *Clin Chim Acta* 2017;469:144–9. DOI: 10.1016/j.cca.2017.03.006.
51. Wallach A.I., Tremblay M., Kister I. Advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Clin* 2021;39(1):35–49. DOI: 10.1016/j.ncl.2020.09.003.
52. Wang H.H., Dai Y.Q., Qiu W. et al. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. *J Clin Neurosci* 2011;18:1313–7. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.01.031.
53. Weber M.S., Derfuss T., Metz I., Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418762083. DOI: 10.1177/1756286418762083.
54. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
55. Wingerchuk D.M., Lennon V.A., Pittock S.J. et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74.
56. Yamamura T., Kleiter I., Fujihara K. et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019;381:2114–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1901747.
57. Yang C.S., Yang L., Li T. et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neurology* 2013;81:710–3. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a1aac7.
58. Yao X., Verkman A.S. Complement regulator CD59 prevents peripheral organ injury in rats made seropositive for neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta Neuropathol Commun* 2017;5:57. DOI: 10.1186/s40478-017-0462-4.

**ORCID автора / ORCID of author**

Е.С. Новикова / E.S. Novikova: <https://orcid.org/0000-0001-6004-9111>

**Финансирование.** Статья подготовлена при поддержке компании Roche.

**Financing.** This article was prepared with the support of Roche.

# Электроэнцефалография и исследования функциональной активности головного мозга

С.А. Гуляев

*Отдел лучевой диагностики и клинической физиологии, лаборатория клинической нейрофизиологии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России»; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10*

**Контакты:** Сергей Александрович Гуляев [sergruss@yandex.ru](mailto:sergruss@yandex.ru)

Электроэнцефалография (ЭЭГ) дает исследователю возможность анализировать и фиксировать быстропротекающие физиологические процессы в корковых структурах головного мозга, что в настоящий момент практически недоступно для большинства методов функциональных исследований мозга. Однако в технологии клинической ЭЭГ наблюдается определенная стагнация, требующая изменений методологических и технических подходов к реализации ЭЭГ. Целью нашей работы является представление современных возможностей ЭЭГ и ее места в современной медицинской диагностике.

В настоящее время подавляющее большинство аппаратных комплексов ЭЭГ включают 8–32 отдельных каналов записи и используют расположение активных электродов на скальпе по системе «10–20». В результате происходит утрата большого объема информации, и исследования ограничиваются исключительно регистрацией отдельных биоэлектрических феноменов, что не позволяет использовать данные ЭЭГ совместно с нейровизуализационными исследованиями с достаточной для последних разрешающей способностью.

Решением данной проблемы является использование систем ЭЭГ высокой плотности записи, включающих большое количество первичных электроэнцефалографических сенсоров (128 и более), которые позволяют минимизировать информационные потери первичного этапа. Однако такие системы требуют кардинально иного подхода к технике анализа записей ЭЭГ. Присутствие большего в сравнении с классическими системами объема информации вынуждает применять различные методы математического анализа получаемого сигнала, а также шире использовать методики объединения с информацией иных диагностических методов, прежде всего магнитно-резонансной томографии и функциональной магнитно-резонансной томографии, но в результате это открывает для ученых новые перспективы исследования биоэлектрической активности головного мозга человека.

**Ключевые слова:** электроэнцефалография, технология, высокая плотность записи, визуализация, совмещение изображения

**Для цитирования:** Гуляев С.А. Электроэнцефалография и исследования функциональной активности головного мозга. Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):59–68. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-59-68.

## Electroencephalography and analysis of functional brain activity

S.A. Gulyaev

*Department of Radiation Diagnostics and Clinical Physiology, Laboratory of Clinical Neurophysiology, Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency; 1/10 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia*

**Contacts:** Sergey Aleksandrovich Gulyaev [sergruss@yandex.ru](mailto:sergruss@yandex.ru)

Electroencephalography (EEG) enables the recording and analysis of fast physiological processes in the cerebral cortex, which is currently virtually impossible for the majority of methods of functional brain examination. However, there is a certain stagnation in the EEG technology that requires some improvement in both methodological and technical approaches to EEG. Objective: to analyze the capacities of EEG and its role in current medical diagnostics.

The majority of EEG machines have 8 to 32 recording channels and use the 10–20 electrode placement system. This results in losing a substantial amount of information due to limited registration of some bioelectric activity and prevents using EEG data together with high-resolution neuroimaging.

This issue can be addressed by EEG machines with high-density recording and multiple primary electroencephalographic sensors (at least 128), which ensures minimal loss of information at the first stage. However, such systems require

an absolutely different approach to the analysis of EEG recordings. Larger amount of information (compared to conventional EEG) necessitates the implementation of various mathematical methods to analyze the recorded signals, as well as more extensive use of techniques for combining this data with findings of other diagnostic methods, primarily magnetic resonance imaging and functional magnetic resonance imaging. This will open new horizons for the investigation of bioelectric activity of the human brain.

**Key words:** electroencephalography, technology, high-density recording, visualization, image combination

**For citation:** Gulyaev S.A. Electroencephalography and analysis of functional brain activity. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):59–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-59-68.

## Введение

Электроэнцефалография (ЭЭГ) была разработана в 1924–1928 гг. немецким ученым Х. Бергером, который на основе работ В. Эйнтховена предложил метод фиксации биопотенциалов головного мозга с помощью высокочувствительного гальванометра и самописца. Полученные данные представляли собой различные колебательные феномены, которые назвали ритмами. Первая выделенная Х. Бергером активность получила название альфа-ритма. Она имела характеристики модулированных по амплитуде синусоподобных колебаний, преобладающих в затылочных отведениях и редуцирующихся в момент открывания глаз. В противоположность альфа-ритму бета-ритм представлял асинхронный шумоподобный ритм, преобладающий в лобных отведениях и не реагирующий на открывание или закрывание глаз [10].

Открытие ритмической активности головного мозга на первых порах было воспринято исследователями как прямое отражение мыслительной деятельности человека, однако все попытки ее «дешифровки» потерпели неудачу. К середине 1930-х годов стало ясно, что регистрируемая биоэлектрическая активность мозга представляет собой скорее результат суммарной активности множества невральных структур со сложным механизмом взаимодействия, реализующим функциональную активность центральной нервной системы, что не позволяет провести прямой анализ мыслительной деятельности. В 40-х годах прошлого века, после переработки основных положений метода ЭЭГ группой канадских нейрофизиологов под руководством У. Пенфилда, данная методика прочно вошла в арсенал нейронаук как метод исследования функциональной активности корковых структур головного мозга [6]. Однако излишне строгая формализация исследования, большое влияние других нейрофизиологических методов, трудности подготовки специалиста, несовершенство электронной техники и прочие факторы привели к стагнации метода, в результате общая методология проведения исследований так и осталась на уровне 50–60-х годов прошлого века, а в научном и клиническом сообществах стали популярны идеи об устаревании методики как таковой и необходимости ее замены на иные диагностические технологии, осно-

ванные на других физических принципах (функциональная магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) [8].

Попытки усовершенствовать методику исследования с помощью внедрения в аналитический блок различных математических методов и моделей, активно предлагаемых в 1990-х и 2000-х гг., не принесли желаемого успеха, и в настоящее время большинство из предложенных «улучшений» рассматриваются только как «коммерческие» дополнения к исходному программному обеспечению, облегчающие процесс дешифровки нативной записи, но не имеющие решающего значения [1, 2].

Тем не менее метод ЭЭГ продолжает применяться как в научных, так и в клинических исследованиях [4] и на сегодняшний день является единственной технологией, позволяющей регистрировать изменения биоэлектрической активности головного мозга напрямую, без использования различных физических и химических посредников, что дает исследователю возможность анализировать и фиксировать быстротекущие процессы, недоступные для иных методов [7].

Целью нашей работы является представление современных возможностей ЭЭГ и ее места в современной медицинской диагностике.

## Попытки преодоления ограничений ЭЭГ

В первом десятилетии XXI в. в научном пуле ЭЭГ-методик произошел технологический скачок в виде появления доступных многоканальных анализаторов, получивших название ЭЭГ высокой плотности записи. Эта техника позволяла разместить на поверхности головы значительно больше первичных сенсоров, чем при ставшей классической системе расположения электродов — «10–20», разработанной и внедренной в клинические исследования канадским нейрофизиологом Г. Джаспером. Увеличенное количество сенсоров позволило минимизировать потерю первичной информации, характерную для схемы «10–20», и показать распределение мощностей биопотенциалов скальпа намного более адекватно, чем при использовании систем с малым количеством каналов.

Однако разработка программного обеспечения таких систем продолжает использовать принципы, заложенные еще в 1990-х годах, что в отсутствие тесного взаимодействия между разработчиками, клиницистами и нейробиологами не позволяет предложить единых диагностических принципов взамен предложенных еще в 40-х годах прошлого века [5], что в значительной степени затрудняет активное использование многоканальных систем как в клиническом, так и в научном диагностическом процессе. Только в последние годы Международная федерация нейрофизиологии (IFCN) издала рекомендации расширения классической схемы «10–20» путем добавления 6 дополнительных электродов, расположенных ниже линии *nasion – inion*, позволяющих получать информацию с корковых структур базальных отделов полушарий головного мозга [9]. Но в России данные рекомендации пока не рассматриваются в качестве обязательных [3].

### Основные различия между технологиями ЭЭГ-диагностики

Как было указано выше, в настоящее время подавляющее большинство аппаратных комплексов ЭЭГ-диагностики, в том числе экспертного класса, построены на базовых принципах, сформулированных еще в 40-х годах прошлого века, т.е. включают 8–32 отдельных каналов записи и используют расположение активных электродов на скальпе по системе «10–20». В результате поверхность скальпа покрывается «сетью» первичных сенсоров с расстоянием между соседними 5–7 см. Вместе с тем, каждый электрод-сенсор фиксирует биоэлектрическую активность с поверхности не более 1,0–1,5 см<sup>2</sup>, что приводит к необходимости интерполяции полученной информации либо использования

основ векторного исчисления для локализации интересующего исследователя процесса. Таким образом, на выходе получается довольно условная информационная картина, лучше всего позволяющая регистрировать явно пароксизмальную биоэлектрическую активность и локализовать ее фокусы (рис. 1).

Сама процедура исследования жестко формализована и использует ограниченный набор функциональных проб в виде реакции активации, фотостимуляции и гипервентиляции. Такой выбор определен для проведения скринингового исследования пароксизмальных форм биоэлектрической активности, например при диагностике «клинически скрытых» эпилептических приступов, так как позволяет выявить объективную реакцию корковых структур головного мозга при формализованных нагрузках, имитирующих повседневную активность человека (переход из темного помещения в светлое, просмотр телепередач, выполнение физической нагрузки). Это удобно для первичной диагностики эпилепсии, особенно на этапе амбулаторно-поликлинической помощи, однако в других областях нейронаук такой подход малоэффективен и малоинформативен. Особенно когда появляется необходимость исследования активности мозговых структур, поврежденных в результате инсульта, или изменений поведения корковых структур головного мозга в рамках исследования мозговой функции, поскольку использование визуально-феноменологического анализа или системы картирования, основанной на интерполяции данных, полученных с малого количества первичных сенсоров, имеет крайне низкую информативность (рис. 2), позволяя исследователю давать только самые обобщенные суждения о наблюдаемом процессе.

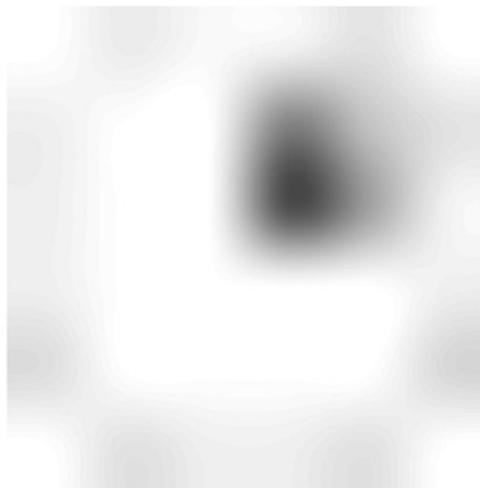
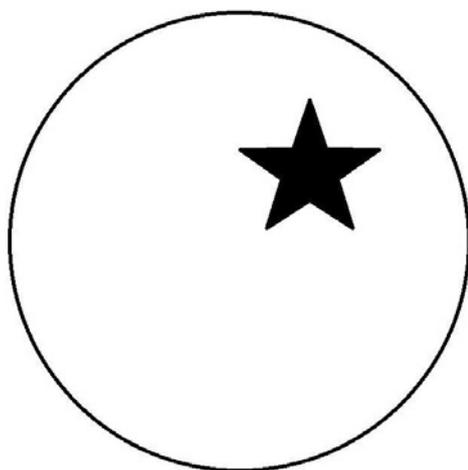
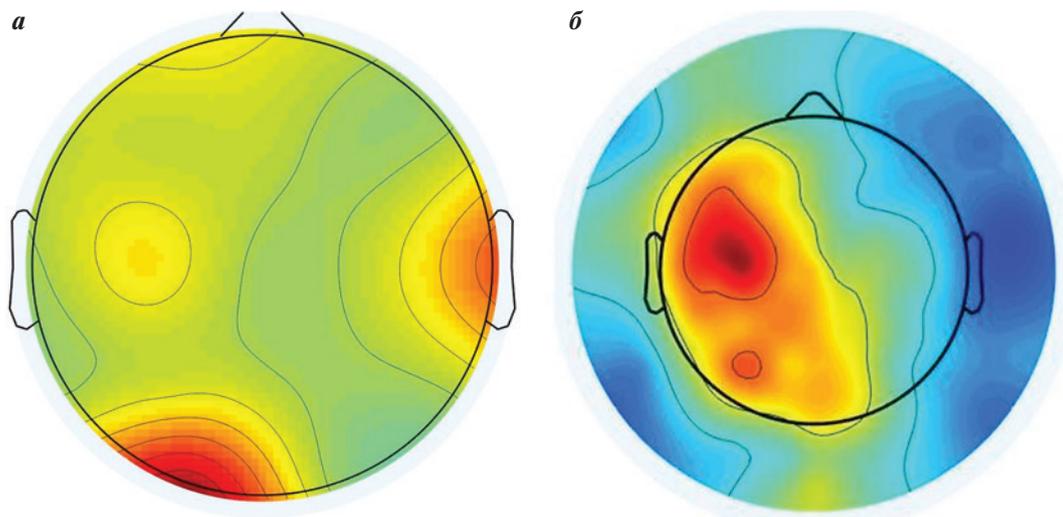


Рис. 1. Условное представление информации, получаемой при использовании системы расположения электродов «10–20»: модель и ее представление исследователю

Fig. 1. Conditional representation of information obtained using the “10–20” electrode placement system: model and its presentation to the researcher



**Рис. 2.** Попытка исследования функции речи с использованием системы расположения электродов «10–20» (а) и многоканальной электроэнцефалографической системы GSN-128 (б). Использование многоканальной системы позволяет выделить, помимо основной, дополнительную речевую зону  
**Fig. 2.** Attempt to assess the speech function using the “10–20” electrode placement system (a) and the GSN-128 multichannel electroencephalographic system (b). The multichannel system enables the analysis of the additional speech area, not only the main one

### Системы ЭЭГ высокой плотности записи

В подобных приборах количество каналов записи в настоящее время составляет от 64 до 256. Учитывая возможную площадь получения информации одним сенсором в 1 см<sup>2</sup>, наименьшую потерю данных может дать система, имеющая 512 каналов и более. К сожалению, на данный момент разработка таких систем имеет ограничения из-за физических размеров электродов, что не позволяет создать подобный интерфейс. Тем не менее использование даже 128-канальных систем позволяет исследователю существенно расширить диагностические возможности метода ЭЭГ (рис. 3).

Процедура проведения исследования неформализована и направлена на регистрацию изменений биоэлектрической активности в условиях предъявления различных нагрузок, направленных на активацию той или иной функции.

В отличие от «классических» систем, ЭЭГ высокой плотности записи использует монополярные отведения, что вынуждает исследователя с большей тщательностью проводить процедуры подавления артефактной активности, а большое количество первичных данных требует применения процедур выделения сигнала по заданным характеристикам.

Наиболее перспективными разработками данного направления можно считать процедуру независимого анализа составляющих сигнала (Independent Component Analysis, ICA). Ее использование позволяет разделить исходный ЭЭГ-сигнал, представляющий суммацию большого количества ритмов, на составляющие. При этом используется представление, что каждый фиксируемый волновой процесс независим от остальных и представляет собой активность отдельного корко-

вого анализатора. Таким образом, у исследователя появляется возможность локализации и выделения активности отдельных корковых структур, представляющих терминальные представительства различных анализаторов, а также визуализации их взаимодействия с другими участками коры, возникающими при реализации отдельно взятой функции. Однако применение большого количества каналов в анализаторах высокой плотности записи (рис. 4) приводит к невозможности проведения классического визуально-феноменологического анализа нативной записи, вынуждая исследователя либо использовать преобразование в более простые монтажные схемы («10–10» или «10–20»), практически сводя на нет все преимущества многоканального прибора, либо применять технологии математической обработки с получением двумерного изображения с условным распределением мощности заданной частоты на скальпе (рис. 5).

Последняя технология более удобна для исследователя, поскольку позволяет получить информацию об активности корковых структур головного мозга, которые можно сопоставить с анатомическими образованиями или совмещать с изображением, полученным при помощи какого-нибудь радиологического метода (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др.). Причем, учитывая относительную «стабильность» нейрорадиологической картины, гибридная визуализация не требует непосредственного совмещения исследований по времени, а может проводиться и отдельно. В этом случае проводится совмещение локализаций электродов с анатомическими объектами, такими как область переносицы, козелка и верхнего края большого затылочного отверстия.

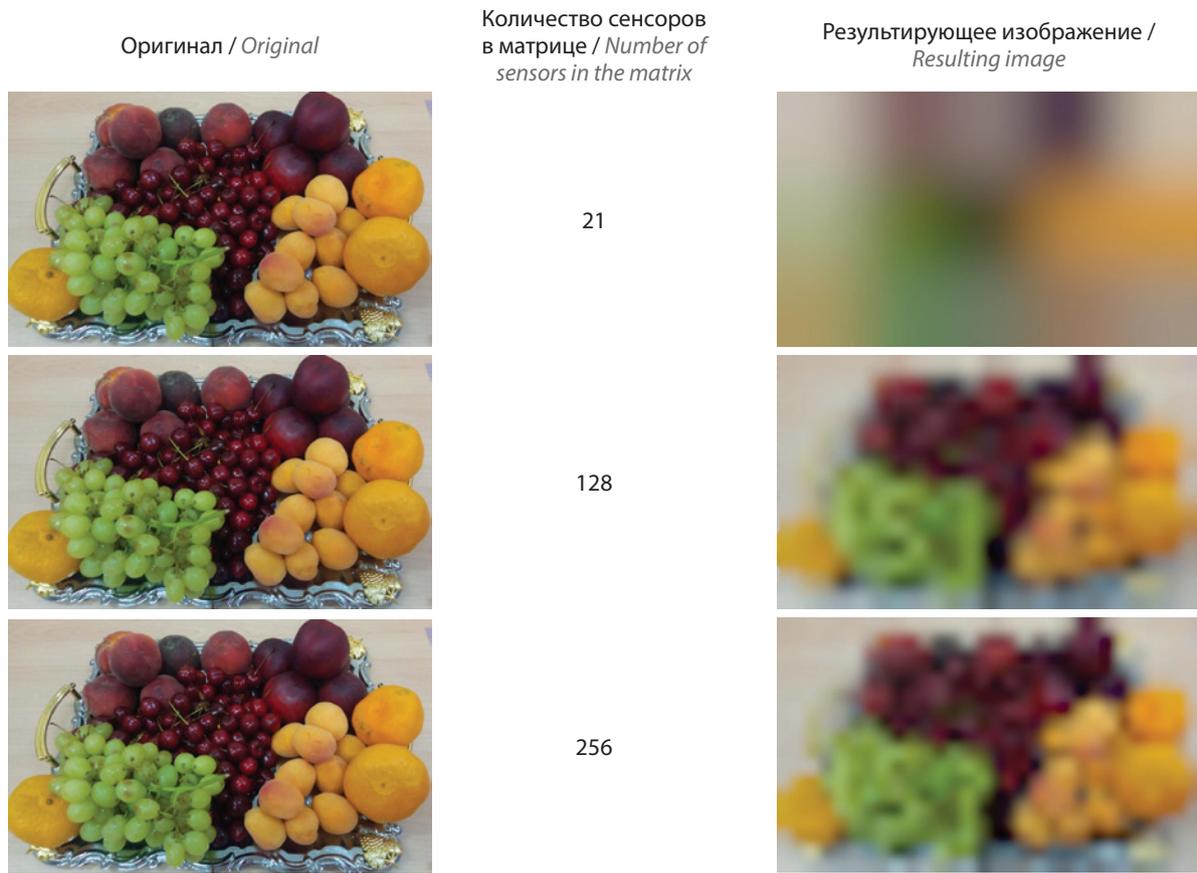


Рис. 3. Изменение визуальной информации в зависимости от количества используемых первичных сенсоров

Fig. 3. Changes in visual information depending on the number of primary sensors used

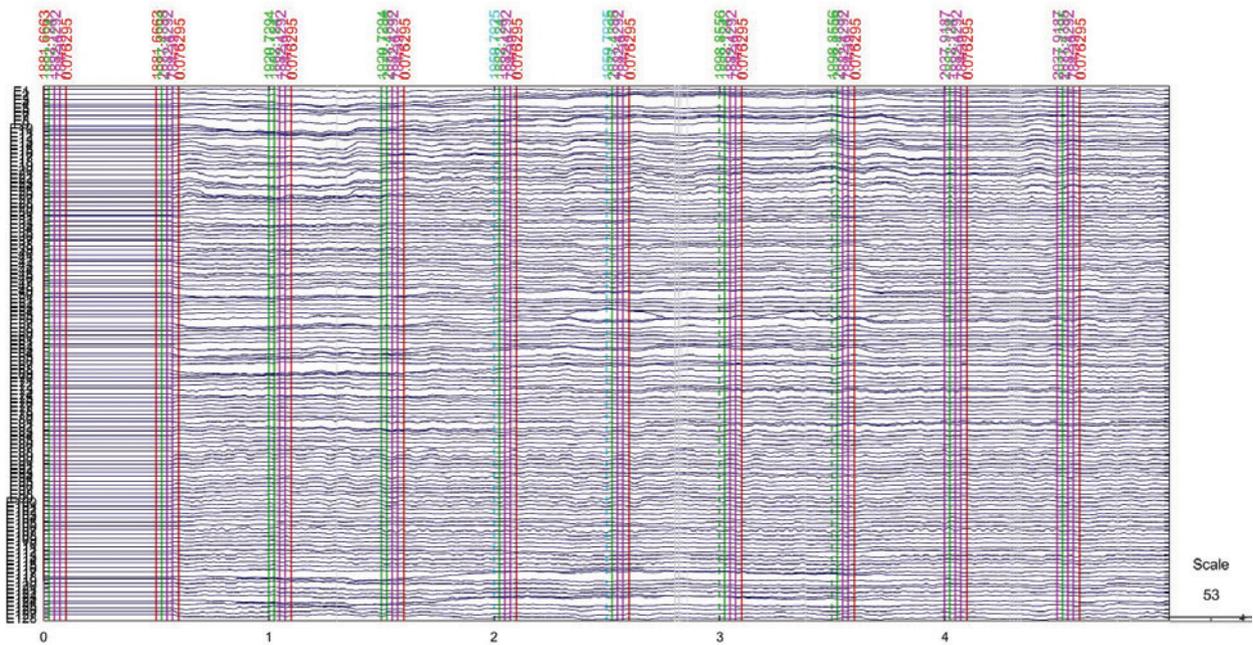


Рис. 4. Визуальное представление нативной электроэнцефалограммы, полученной на системе высокой плотности записи

Fig. 4. Visual representation of a native electroencephalogram obtained using a high-density recording system

### Исследование мозговой активности здорового человека

ЭЭГ-картограмма, полученная в результате обследования здорового пациента в состоянии расслабленного бодрствования с закрытыми глазами, характеризовалась альфа-ритмом, выраженным в затылочных отведениях, мю-ритмом в центрально-теменных отведениях, единичными тета-волнами в лобно-височных отведениях и бета-активностью в лобных отведениях. Четкое представление основных частотных компонент формировало характеристику зональных различий ритмов (см. рис. 5).

Однако проведенные исследования показали, что понятие нормы было довольно условным. Так, напряжение рук вследствие волнения или иных причин вызывало десинхронизацию в зонах коркового представительства двигательного анализатора, Величина базовой частоты альфа-ритма, характеризующего состояние покоя зрительного анализатора, изменялась при активном представлении пациентом действия и пр. (рис. 6).

### Исследование двигательной функции

Движение — одна из базовых функций всех животных, в значительной степени отличающих их от растений. Нарушение двигательной функции при повреждении корковых структур головного мозга или по иным причинам представляет собой наиболее значимый фактор, ухудшающий качество жизни пациента. Корковые представительства двигательного анализатора расположены в центральных областях коры и занимают область постцентральной извилины (чувствительная, афферентная часть анализатора) и область прецентральной извилины (двигательная, эфферентная часть) (поля Бродмана 1–6).

Для корковых представительства двигательного анализатора характерна собственная ритмическая активность, так называемый мю-ритм, впервые описанный Гасто в 1952 г. Мю-ритм имеет характерную для него реакцию активации — редуцирование в ответ на движение конечностей, что делает эту зону весьма интересной для методов исследований потенциалов, связанных с событием.

При исследовании корковых представительства двигательной функции пациенту предлагалось совершать ритмичные движения кистями обеих рук. Поскольку корковая зона представительства кисти намного больше, чем зоны других частей рук и ног, ее поражение при развитии патологического процесса представляет больше неудобств для пациента, а активация лучше видна при проведении ЭЭГ.

Изменения биоэлектрической активности характеризовались подавлением сенсомоторного мю-ритма при движении конечностей. В результате зона представления коркового представительства двигательного анализатора выделялась на картограмме (рис. 7).

### Исследование речи

Речь — основная система коммуникации между людьми, обеспечивающая социальное положение человека. Поражение речевого анализатора приводит к социальной дезадаптации пациента, что требует весьма сложных реабилитационных методик.

Выделение зон коркового представительства речевого анализатора проводилось при предъявлении пациенту нагрузки в виде прослушивания и пересказа короткого рассказа длительностью 3 мин. Корковые представительства речевого анализатора в большинстве случаев расположены в доминантном полушарии.

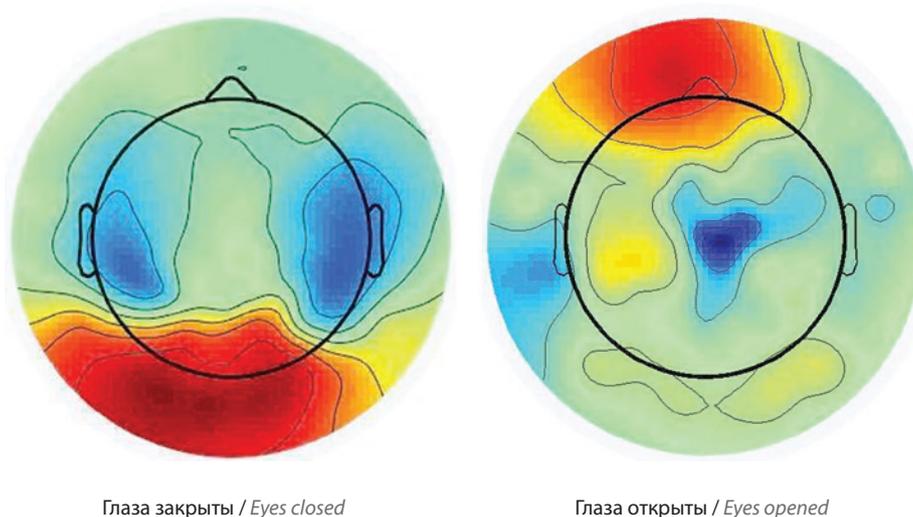
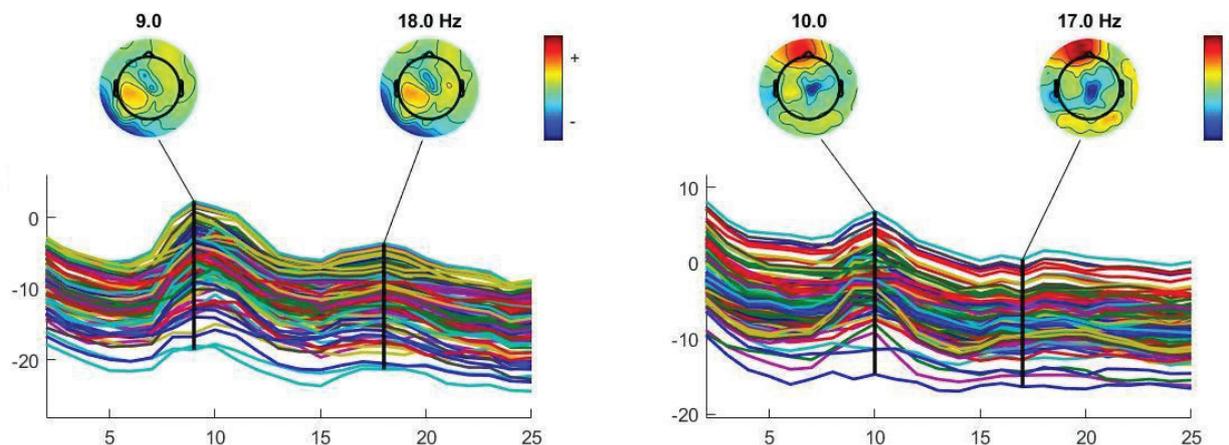


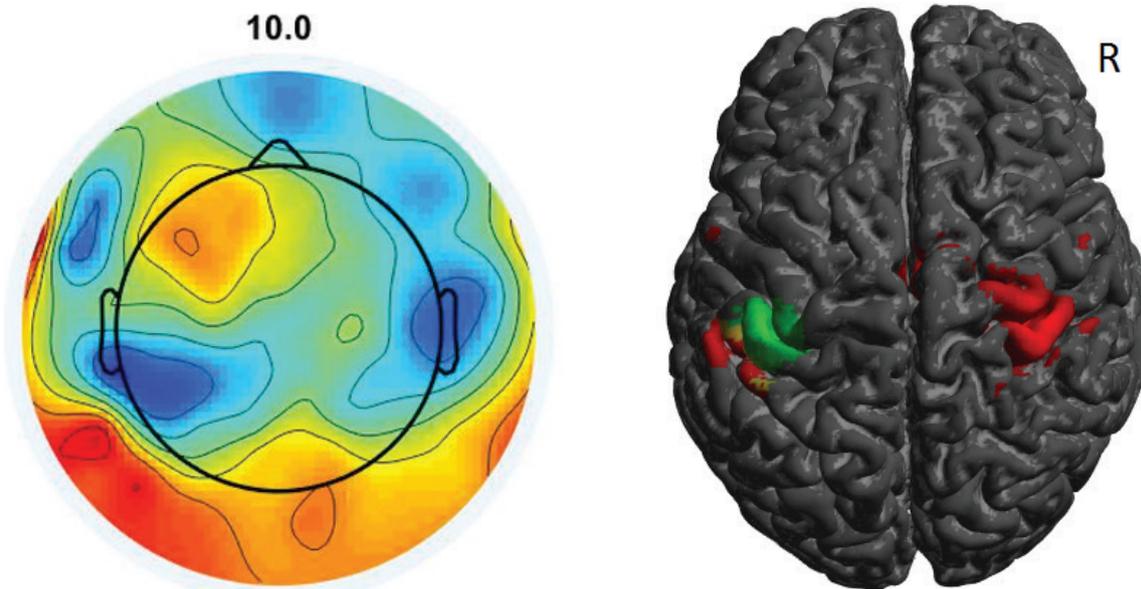
Рис. 5. Электроэнцефалографическая картограмма мозга здорового молодого человека в состоянии расслабленного бодрствования с открытыми глазами. Представлены гиперсинхронные зоны в центрально-теменной области (зона мю-ритма)

Fig. 5. Electroencephalographic map of the brain of a healthy young man during relaxed wakefulness with his eyes opened. Hypersynchronous areas in the centro-parietal region (mu-rhythm area)



**Рис. 6.** Изменение частоты базового электроэнцефалографического ритма в зависимости от проявляемой человеком активности (представление визуального образа при открытых глазах)

**Fig. 6.** Changes in the frequency of the basic electroencephalographic rhythm depending on the person's activity (producing a visual image with open eyes)



**Рис. 7.** Десинхронизация корковых отделов двигательного анализатора при активном движении рук (в сравнении с выделением тех же центров при помощи метода функциональной магнитно-резонансной томографии)

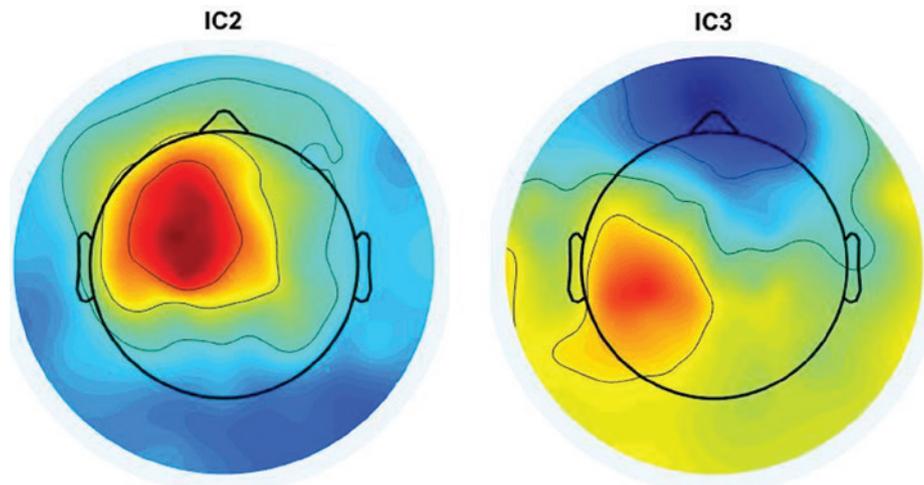
**Fig. 7.** Desynchronization of the cortical areas of the motor analyzer during active hand movement (compared to the allocation of the same centers using functional magnetic resonance imaging)

Эфферентная область анализатора (центр продуктивной речи, зона Брока, 44-е поле Бродмана) расположена в задней части нижней лобной извилины доминантного полушария, а афферентная (центр восприятия речи, зона Вернике, поле 22 по Бродману) занимает заднюю треть верхней височной извилины и часть нижней теменной доли (извилины Гешля).

Выделение специфической активности проводилось с помощью анализа независимых компонент в диапазоне мю-ритма (9–17 Гц), что позволило визуализировать область синхронизации активной речи в период прослушивания пациентом короткого

рассказа и область восприятия речи во время его пересказа (рис. 8).

Учитывая отсутствие информации о специфичности базового ритма речевых зон, было сделано предположение о возможности выделения их активности не в активном состоянии, по десинхронизации специфического ритма, а наоборот, по появлению специфической ритмической активности при переходе анализатора в состояние покоя, что приводило к регистрации центра воспроизведения речи при прослушивании рассказа и выявлению центра слуха — при активном его пересказе.



**Рис. 8.** Синхронизация центра речи (зона Брока) при активации зоны восприятия речи (Вернике) и центра восприятия речи (зона Вернике) – при активации речевой зоны (Брока)

**Fig. 8.** Synchronization of the speech center (Broca's area) upon activation of the speech-receptive region (Wernicke's) and speech-receptive center (Wernicke's area) – upon activation of the speech center (Broca's area)

### Исследование счета

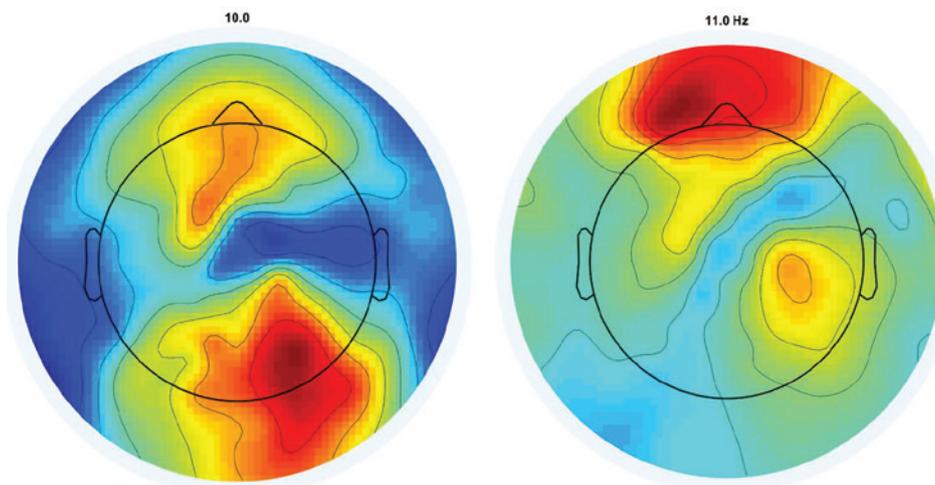
Возможность осуществления математических действий, наряду с речью, является одной из высших корковых функций, используемых человеком в повседневной деятельности. В филогенетическом отношении счет – это наиболее молодая функция высшей нервной деятельности, которая активно развивается у современного человека. Важность данной функции в современном человеческом обществе такова, что ее нарушение приводит к снижению качества жизни, а иногда и к потере профессионального и социального статуса пациента.

Центр счета расположен у верхнего края угловой извилины теменной доли, что свидетельствует о его относительной филогенетической молодости.

Для исследования функции счета использовались тесты, представляющие примеры математических действий. Пациент выполнял задание, производя простые вычисления в уме, с одновременной регистрацией биоэлектрической активности головного мозга.

В результате при выделении основного ритма записи регистрировалась область активности в правой теменной области (рис. 9), ориентировочно соответствующая расположению центра счета. Но в отличие от других центров, повышение функциональной активности центра счета приводило к формированию синхронной активности вместо ожидаемой десинхронизации.

Этот феномен нуждается в дальнейшем исследовании. По нашему мнению, это характеризует его именно как филогенетически «молодой» центр даже в сравнении



**Рис. 9.** Выделение центра счета, регистрация области гиперсинхронной активности в теменной доле правого полушария

**Fig. 9.** Allocation of the computational area, registration of hypersynchronous activity in the parietal lobe of the right hemisphere

с центром речи, который при своей активации использует большое количество синхронно работающих клеток, в отличие от более «старых» центров, разделяющих функциональную активность, что приводит к их десинхронизации в момент активации.

### Обсуждение

По нашему мнению, использование метода ЭЭГ в современных условиях необходимо пересмотреть в сторону активного применения многоканальных анализаторов высокой плотности записи не только в научных, но и в клинических исследованиях, поскольку это позволит как расширить спектр исследуемых патологий, так и обогатить медицинское сообщество новыми знаниями об изменениях функциональной активности нейронных структур при различных неврологических заболеваниях.

Сама методика ЭЭГ-исследования должна представлять собой не жестко регламентированный протокол, направленный исключительно на провокацию пароксизмальных форм биоэлектрической активности, а динамическое исследование с выбором проб, направленных на выделение отдельных и активных зон коры головного мозга с оценкой их взаимодействия в ходе реализации той или иной функции.

В идеальных условиях современный ЭЭГ-анализатор для проведения клинических исследований должен соответствовать следующим требованиям:

1. Электроэнцефалограф высокой плотности записи (не менее 128–256 каналов).
2. Быстроустанавливаемая система фиксации электродов, желательна разработанная на принципах «сухого» интерфейса, позволяющего проводить упрощенное обеззараживание.
3. Блок обработки должен включать: а) блок первичной фильтрации; б) систему удаления артефактов, включающую следующие процедуры: удаление периодических компонент; анализ независимых компонент.
4. Блок представления должен позволять исследователю в реальном времени получать следующую информацию: а) спектральные характеристики каналов в системе координат мощность – частота; б) двумерную карту мощностей биопотенциалов с произвольным выбором интересующей частоты исследователем; в) возможность получения информации об амплитуде/мощности любой точки карты по нажатию кнопки манипулятора.
5. Блок регистрации должен позволять исследователю: а) фиксировать двумерные карты по задаваемым исследователем диапазонам; б) создавать анимированные изображения, фиксирующие динамические изменения биоэлектрической активности в заданный исследователем временной промежуток.

б. Блок внешней связи с возможностью взаимодействия системы с системами компьютерной и магнитно-резонансной томографии в реальном времени.

Такой подход с использованием субмаксимального и максимального количества ЭЭГ-каналов (256–512), с применением методик локализации сенсоров в пространстве может быть дополнен также возможностью гибридизации ЭЭГ-картограмм с магнитно-резонансными изображениями головного мозга пациента, которые могут быть получены последовательно и представлять собой основу индивидуального функционального картирования каждого конкретного изучаемого случая, что позволит повысить уровень персонализации данных.

Особый интерес представляет возможность ЭЭГ регистрировать быстропротекающие процессы, характеризующие изменение биоэлектрической активности, что пока практически недоступно для других диагностических методик либо по использованию физических принципов регистрации процесса, либо за счет высокой базовой стоимости исследования. Данное преимущество ЭЭГ должно активно внедряться в контроль лечебных и реабилитационных мероприятий, проводимых в организациях клинического звена.

Исследование активности невральных структур должно не только опираться на локализацию представительства невральной функции в коре, но и учитывать их филогенез, разделяя их на относительно старые (ходьба, тактильная чувствительность, зрение, обоняние, слух и пр.), новые (речь) и новейшие (счет), что позволит создавать более эффективные инструменты их изучения.

### Заключение

Функциональное исследование активности корковых структур головного мозга человека подтверждает дуалистическую структуру организации высшей нервной деятельности, отмеченную еще в 70-х годах позапрошлого века Х. Джексоном и развитую И.П. Павловым и А.Р. Лурией в XX в., однако их изучение немыслимо без диагностических технологий, позволяющих регистрировать изменения биоэлектрической активности, сравнимые по скорости с текущими изменениями активности нервной ткани, возникающими в момент реализации корковой функции.

Современное использование ЭЭГ в научных и клинических работах напрямую связано с развитием нейронаук и насущной необходимостью понимания функциональной организации корковых структур головного мозга для создания замещающих систем, позволяющих дублировать утраченные в результате травм или заболеваний функции. Особенно остро данный вопрос стоит у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и не имеющих возможности вернуться к полноценной социальной активности из-за утраты различных функций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андреев А.С. Обзор методов математической обработки электроэнцефалограмм. Известия ТРТУ 2000;4(18):111, 112. [Andreenko A.S. Review of methods of mathematical processing of electroencephalograms. Izvestiya TRTU = Bulletin of Taganrog State Radio Engineering University 2000;4(18):111, 112. (In Russ.)].
2. Бахарев Б.В. Корреляционно-декрементный анализ энцефалограмм на основе моделирования биопотенциалов коры головного мозга. Биофизика 2016;61(4):793–8. [Bakharev B.V. Correlation-decrement analysis of encephalograms using modeling of biopotentials of the cerebral cortex. Biofizika = Biophysics 2016;61(4):793–8. (In Russ.)].
3. Методические рекомендации «Методика регистрации и формирование заключения по ЭЭГ». Департамент здравоохранения г. Москвы, 2021. [Methodological recommendations “Methods of EEG registration and results reporting”. Moscow Healthcare Department, 2021. (In Russ.)].
4. Beniczky S., Schomer D.L. Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. Epileptic Disorders 2020;22(6):697–715 DOI: 10.1684/epd.2020.1217.
5. Jasper H.H., Pertuiset B., Flanigin H. EEG and cortical electrograms in patients with temporal lobe seizures. Arch Neurol Psychiatry 1951;65:272–90.
6. Penfield W., Jasper H. Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Boston: Little, Brown & Co, 1954.
7. Peter-Derex L. Beyond the waves: what does the EEG still hold one century after H. Berger? Sleep 2021;44(10):zsab165.
8. Schrooten M., Vandenberghe R., Peeters R., Dupont P. Quantitative Analyses Help in Choosing Between Simultaneous vs. Separate EEG and fMRI. Front Neurosci 2019;12:1009. DOI: 10.3389/fnins.2018.01009.
9. Seeck M., Koessler L., Bast T. The standardized EEG electrode array of the IFCN. Clin Neurophysiol 2017;128:2070–7.
10. Tudor M., Tudor L., Tudor K.I. Hans Berger (1873–1941) – the history of electroencephalography. Acta Med Croatica 2005;59(4):307–13.

**ORCID автора / ORCID of author**

С.А. Гуляев / S.A. Gulyaev: <https://orcid.org/0000-0001-9122-7144>

**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.



# Синдром Веста при синдроме Кабуки (обзор литературы и описание клинического случая)

М.Л. Житомирская<sup>1, 2</sup>, Е.В. Снегова<sup>1</sup>, Г.В. Одинцова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»; Россия, 192289 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»; Россия, 191104 Санкт-Петербург, ул. Дундича, 36, корп. 2;

<sup>3</sup>Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014 Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12

**Контакты:** Марина Леонидовна Житомирская [jitomirskie\\_mv@mail.ru](mailto:jitomirskie_mv@mail.ru)

Синдром Кабуки (СК) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся специфическими морфологическими изменениями лица, отставанием в росте, различными пороками развития и интеллектуальной недостаточностью различной степени тяжести.

Цель работы – исследование особенностей синдрома Веста при СК по данным обзора литературы и описание собственного наблюдения (клинической картины и эффективности лечения).

Проведен обзор литературы по базам OMIM, Web of Science, e-library, посвященный особенностям клиники, диагностики и подходов к терапии синдрома Веста при СК. Проанализированы статьи с описанием случаев эпилепсии при СК. Приведено собственное наблюдение СК у пациента мужского пола с эпилепсией, на клиническом примере проанализированы особенности течения синдрома Веста при СК.

Сочетание СК и синдрома Веста усугубляет неврологический дефицит и приводит к формированию выраженной задержки психоречевого и моторного развития. Особенности терапии синдрома Веста при СК являются низкая эффективность антиэпилептических препаратов и отчетливая эффективность кетогенной диеты, а также атипичная реакция на гормонотерапию в виде отчетливой положительной динамики – значительного урежения приступов, одновременно с нарастанием уровня печеночных ферментов.

**Ключевые слова:** синдром Кабуки, эпилепсия, синдром Веста, гормоны, антиэпилептические препараты, кетогенная диета

**Для цитирования:** Житомирская М.Л., Снегова Е.В., Одинцова Г.В. Синдром Веста при синдроме Кабуки (обзор литературы и описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):69–76. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-69-76.

## West syndrome in patients with Kabuki syndrome (literature review and case report)

M.L. Zhitomirskaya<sup>1, 2</sup>, E.V. Snegova<sup>1</sup>, G.V. Odintsova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Consulting and Diagnostic Center for Children; 36/2 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 192289, Russia;

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 36/2 Dundicha St., Saint Petersburg 191104, Russia;

<sup>3</sup>A.L. Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, a branch of V.A. Almazov National Medical Research Center; 12 Mayakovskogo St., Saint Petersburg 191014, Russia

**Contacts:** Marina Leonidovna Zhitomirskaya [jitomirskie\\_mv@mail.ru](mailto:jitomirskie_mv@mail.ru)

Kabuki syndrome (KS) is a rare genetic disorder that has facial phenotypic descriptors, retarded growth, various malformations and different degrees of intellectual disability.

Objective: to study the characteristic features of KS comorbid with West syndrome according to literature review and data collection together with KS described clinically, and treatment success rates by the clinical case study research.

There was conducting literature review on the topic in the databases OMIM, PubMed, Scopus, and e-library. The articles describing cases of epilepsy in patients with KS were analyzed. We conducted our own observation of KS in the male patient with epilepsy and West syndrome in a patient with KS was analyzed by the clinical case study research.

Kabuki syndrome comorbid with West syndrome increases neurological deficits and leads to the formation of a marked delay in mental and speech development and psychomotor development retardation. Peculiarities of the treatment of KS comorbid with West syndrome are the lack of efficacy of antiepileptic drugs, and the very visible effectiveness of the ketogenic diet, together with an atypical response to hormone replacement therapy in the form of distinct positive dynamics – a clinically meaningful reduction in seizure frequency along with elevated liver enzymes.

**Key words:** Kabuki syndrome, epilepsy, West syndrome, hormones, antiepileptic drugs, the ketogenic diet

**For citation:** Zhitomirskaya M.L., Snegova E.V., Odintsova G.V. West syndrome in patients with Kabuki syndrome (literature review and case report). *Russkiy zhurnal detskoj nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2021;16(4):69–76. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-69-76.

Синдром Кабуки (СК) (Kabuki syndrome, KS) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся специфическими морфологическими изменениями лица, отставанием в росте, различными пороками развития и интеллектуальной недостаточностью различной степени тяжести [2]. Первоначальное название – «синдром грима Кабуки» (Kabuki make-up syndrome), также известно название синдрома по фамилиям авторов, впервые его описавших в 1981 г. независимо друг от друга, – Niikawa–Kuroki (Ниикава–Куроки) [1]. Пациенты с этим синдромом фенотипически напоминают актеров театра Кабуки. СК признается одним из редчайших, встречается в Японии с частотой 1 случай на 32 000 новорожденных, в западных странах – с частотой 1:86 000. По данным 2018 г., в мире известно примерно о 1000 пациентов с данным синдромом.

В последние годы появилось много публикаций в разных странах, посвященных этиологии СК [7]. Предполагают X-сцепленное или аутосомно-доминантное заболевание. Выделяют 2 типа СК. СК 1-го типа – аутосомно-доминантное заболевание, которое вызывают гетерозиготные патогенные мутации гена *KMT2D* (другое его название – *MLL2*), кодирующего лизинспецифическую метилтрансферазу 2D (lysine-specific methyltransferase 2D) (OMIM: 300867). Мутации в гене *KMT2D*, расположенном на хромосоме 12q13.12, обнаруживаются у 70 % пациентов с СК.

Синдром Кабуки 2-го типа – X-сцепленное заболевание, вызываемое гетерозиготными патогенными мутациями гена *KDM6A*, кодирующего гистон-деметилазу, взаимодействующую с *KMT2D*. Мутации в гене *KDM6A*, расположенном на X-хромосоме (Xp11.3) (OMIM: 300867), составляют около 5 % случаев СК. В других случаях сообщается о наличии у больных с СК структурных перестроек хромосом, таких как кольцевая X-хромосома, транслокации, дубликации, инверсии 8-й хромосомы [20]. В генетических исследованиях встречаются данные о сочетании СК с другими наследственными заболеваниями: синдромом Фрейзера, гипокалиемическим периодическим параличом, синдромом Фанкони, сахарным диабетом 1-го типа [7, 9, 15]. Ввиду неполной изученности причин СК его патологические механизмы также остаются недостаточно ясными.

Наиболее изучены роль и влияние мутаций в генах *KMT2D* и *KDM6A*. Оба гена выступают эпигенетическими регуляторами модификации гистонов (ядерных белков) и играют важную роль в процессе экспрессии генов. Дефекты кодируемых ими ферментов изменяют метилирование лизина в гистоне H3, что приводит к развитию гетерогенных врожденных аномалий (черепно-лицевых, скелетных, висцеральных), неврологических и эндокринных нарушений. Кроме этого, *KMT2D* и *KDM6A* принимают участие в дифференцировке нативных CD4+ Т-лимфоцитов в иммунокомпетентные клетки. Этим объясняется тот факт, что у многих пациентов с СК отмечаются иммунные нарушения, проявляющиеся как снижением противоинфекционной защиты, так и аутоиммунными расстройствами. Из-за иммунодефицита пациенты склонны к частым инфекционным заболеваниям (особенно часто встречаются инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии). Возможно развитие идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунной гемолитической анемии (9 %), полицитемии (4 %), гипогаммаглобулинемии А, неонатальной гипербилирубинемии (20 %) и муковисцидоза (2 %) [16].

Подчеркивается важность описания фенотипа у различных пациентов для определения диагностической значимости клинических проявлений и повышения эффективности диагностики синдрома [3]. Диагноз СК устанавливается на основании клинических критериев.

Предложено 5 кардинальных признаков заболевания [5]:

- 1) фенотипически своеобразное лицо (100 %): длинные глазные щели, густые ресницы, выворот нижнего века (эктропион), широкая переносица, приплюснутый кончик носа, большие оттопыренные уши, брови в виде арок с редким ростом в их боковой части, низкий рост волос. Билатеральный лагофтальм при СК обусловлен выворотом латеральной части нижнего века;
- 2) скелетные аномалии (92 %): патология черепа и микроцефалия, готическое нёбо (высокое), расщелина твердого нёба в сочетании с заячьей губой, зубные аномалии (широкие зубные промежутки,

недостаточное число зубов, неправильный прикус), задержка роста, короткие пальцы рук (особенно укорочение V пальца), крестцово-копчиковая пауза (эпителиально-копчиковый ход), повышенная подвижность суставов, сколиоз;

- 3) изменения дерматоглифики: фетальные подушечки на кончиках пальцев (93 %);
- 4) интеллектуальный дефицит различной степени тяжести (92 %). IQ в среднем составляет 60–80 баллов. Более чем в 80 % случаев неврологические симптомы представляют главную клиническую проблему;
- 5) постнатальная задержка роста (83 %).

Со стороны центральной нервной системы для СК характерны задержка умственного развития, приступы, отставание в физическом развитии, гипотония. Кроме того, могут наблюдаться паралич отводящего нерва, нистагм, косоглазие, опущение века [12, 19]. С рождения возможно снижение сосательного и глотательного рефлексов [8]. Дети с СК часто имеют аутистические черты. Характерны нарушение поведения, бедность эмоций, тенденция к жеванию несъедобных предметов [6]. По мере взросления дети отстают в психологическом и физическом развитии, наблюдаются нарушение координации движений, задержка речевого развития, встречается тремор кистей и стоп. Эпилепсию можно отнести к характерным поражениям при СК, она встречается с частотой от 10 до 40 %.

Однако редкая встречаемость СК и описательное накопление данных об эпилепсии в клинической картине заболевания делают актуальным как аналитический обзор литературы, так и описание редких случаев тяжелых форм эпилепсии, особенно синдрома Веста (СВ), при этом заболевании

**Цель работы** — исследование особенностей СВ при СК по данным обзора литературы и описание клинической картины, эффективности лечения на примере клинического случая.

Проведен обзор литературы по базам OMIM, Web of Science, e-library. В качестве ключевых слов использовались следующие: Кабуки, эпилепсия, синдром Веста. Проанализированы статьи с описанием случаев эпилепсии при СК.

В 2018 г. опубликован международный консенсус по диагностическим критериям СК [5], в котором авторы подчеркивают важность постановки диагноза СК как с молекулярно-генетическим подтверждением, так и без него. Эпилепсию можно отнести к характерному для СК поражению [1]. Эпилептические приступы дебютируют в широком возрастном диапазоне — от младенчества до младшего школьного возраста, чаще встречаются у девочек. Преобладают фокальные формы эпилепсии. Семиология приступов при СК недостаточно изучена. В 2017 г. был опубликован первый обзор по характеристике эпилепсии у пациентов с СК с мутациями *KMT2D*. Исследование выявило

более высокую распространенность эпилепсии и частоту фокальных приступов, чем сообщалось ранее [13]. В целом эпилепсия при данном синдроме хорошо контролируется медикаментозно. Однако встречаются случаи рефрактерной эпилепсии, например при сочетании фокальной эпилепсии с билатеральной перисильвиарной полимикрогирией. По данным авторов, выявлены различные структурные, врожденные аномалии, игравшие роль в генезе фармакорезистентной эпилепсии при СК, в том числе билатеральная или унilaterальная перисильвиарная полимикрогирия, арахноидальные кисты, атрофические изменения головного мозга, ствола, мозжечка, диффузный гиперинтенсивный T2-сигнал от чечевицеобразного, красного и зубчатого ядер с 2 сторон у пациента с тремором [6, 17]. При электроэнцефалографическом исследовании у пациентов с СК, по данным авторов, выявляются характерные региональные эпилептиформные нарушения в виде височно-затылочных спайков, как единичных, так и продолженных [6]. А. Ogawa и соавт., обследовав 9 пациентов с эпилепсией при СК, выявили по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) региональную эпилептиформную активность «спайки» — в 7 случаях, диффузные комплексы спайк–волна в 1 случае и гипсаритмию также у 1 пациента. Эпилепсия при СК в большинстве случаев хорошо контролируется антиэпилептическими препаратами [20]. Отмечена эффективность зонисамида в лечении этого синдрома. Специфической терапии не существует. В январском номере ведущего американского журнала PNAS была опубликована статья о лечении умственной отсталости при СК. Суть терапии заключается в применении низкоуглеводной кетонной диеты, которая рассматривается как перспективное направление [23].

Существуют единичные публикации о тяжелом течении эпилепсии при СК, чаще обусловленном врожденными аномалиями головного мозга и специфическими эпилептическими синдромами.

Описания СВ при СК в литературе единичны. Случай тонических спазмов в рамках СВ при СК был описан А. Mitsudome и соавт. в 1997 г. у мальчика 6 мес [18]. А. Ogawa и соавт. (2003) при изучении эпилептических приступов при СК у 9 пациентов описали в 4 случаях генерализованные приступы, у 2 пациентов — сложные фокальные с переходом во вторично-генерализованные судорожные, еще у 1 — атонические приступы. У 1 больного диагностирован СВ, что составило 11,1 % [20]. Н. Ito и соавт. (2007) представили наблюдение СВ у 6-месячной девочки с СК в сочетании с задержкой психического развития и тоническими инфантильными спазмами, которые были купированы к 9 мес. При обследовании в возрасте 2 лет задержка психического развития сохранялась [11]. СВ может наблюдаться при СК 1-го и 2-го типа [22].

Учитывая недостаточность информации о клинике и эффективности лечения СВ при СК, представляет

интерес описание собственного клинического наблюдения для иллюстрации клинической динамики и эффективности антиэпилептической терапии СВ при СК. Фенотипические особенности данного пациента ранее были описаны в литературе коллегами [4], динамическое наблюдение у эпилептолога и лечение пациента проводятся авторами.

### Клинический случай

Пациент 2017 г.р., наблюдается в ГУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» с возраста 1,5 мес. Первоначально родители обратились с жалобами на впервые возникшие у ребенка судорожные приступы, задержку психомоторного развития.



Рис. 1. Фенотип пациента с синдромом Кабуки (собственное наблюдение)  
Fig. 1. A patient with Kabuki syndrome (own case)

**Анамнез заболевания.** С 1,5 мес в состоянии сна и, реже, бодрствования с частотой 2–3 раза в день у мальчика отмечались эпизоды кратковременного (около 3–4 с) напряжения и клонические флексорные сгибания рук и ног, сопровождавшиеся адверсией головы и глаз в сторону и вверх. Пароксизмы фиксировались каждый день, сериями.

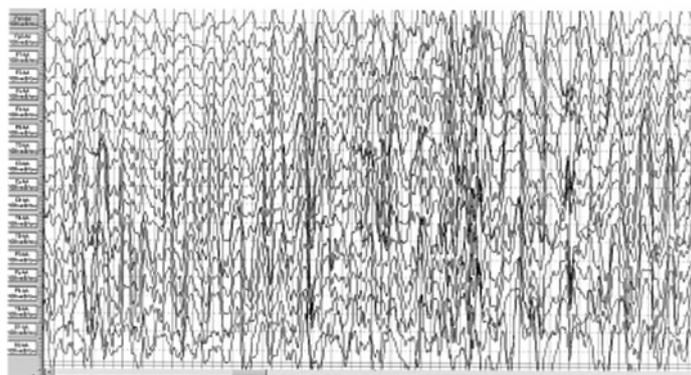


Рис. 2. Пациент с синдромом Кабуки 1-го типа. Электроэнцефалография в возрасте 1,5 мес. Паттерн модифицированной гипсаритмии с региональным акцентом в левой височной области  
Fig. 2. A patient with Kabuki syndrome type 1. Electroencephalogram at 1.5 months of age. There was a pattern of modified hypsarhythmia with a regional accent in the left temporal area

**Анамнез жизни.** Ребенок родился у молодых родителей, от 2-й патологически протекавшей беременности. Брак неродственный. Первая беременность закончилась выкидышем в 6 нед. Вторая беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, отмечавшейся с 30 нед, гестоза легкой степени, маловодия, сахарного гестационного диабета. Роды 1-е, срочные, проводилась стимуляция. Масса тела при рождении – 3130 г, длина тела – 50 см, оценка по шкале Апгар – 7/7 баллов. Выписан на 4-е сутки жизни.

С первых месяцев жизни у ребенка определялась выраженная задержка психомоторного развития: взгляд не фиксировал, не реагировал на окружающих, отмечалась выраженная эмоциональная бедность, апатия, на игрушки не реагировал.

**Соматический статус.** Фенотипически у ребенка отмечались характерные для СК черты лица (длинные глазные щели, эктопия нижнего века, арковидные брови с разреженностью боковых отделов, широкая переносица с приплюснутым кончиком носа, высокое готическое небо (рис. 1)), гипермобильность суставов, фетальные подушечки пальцев, брахидактилия.

У ребенка были выявлены сопутствующие заболевания: гемолитическая кумбс-отрицательная анемия, дисфункция гепатобилиарного тракта (гепатомегалия, повышение уровней альфафетопротеина, щелочной фосфатазы), дисгаммаглобулинемия, пиелэктазия.

**Неврологический статус.** Определялись выраженная задержка моторного развития, сходящийся страбизм, левосторонняя спастическая кривошея, спастический тетрапарез с акцентом в левых конечностях, повышение сухожильных рефлексов в конечностях ( $S > D$ ), положительный симптом Бабинского.

**Результаты обследования.** По данным рутинной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга определялась картина атипичной (модифицированной) гипсаритмии. Иctalных событий и ЭЭГ-паттернов приступов не зафиксировано (рис. 2).

Учитывая возраст дебюта заболевания, семиологию приступов, данные ЭЭГ, был установлен диагноз атипичного СВ. С учетом фенотипических особенностей рекомендовано генетическое обследование. Пациент был госпитализирован.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявила патологические изменения (рис. 3).

**Динамика заболевания.** В стационаре проведены дополнительное обследование и подбор терапии. В ходе генетического обследования были исключены митохондриальные заболевания, проведено генетическое исследование по панели «Эпилепсия» с отрицательным результатом. Пациент обследован на предмет наличия болезней накопления: Гоше, Фабри, Ниманна–Пика А/В типа, Помпе, Краббе, мукополисахаридоза 1-го типа; все перечисленные заболевания были исключены. Консультирован ведущими эпилептологами, подтвержден диагноз атипичного СВ, рекомендован вигабатрин (сабрил)\*, при неэффективности – гормональная высокодозная терапия. В стационаре проводился кратковременный курс гормонотерапии с отчетливой положительной динамикой и резким снижением количества приступов.

Однако в связи с нарастанием уровней ферментов печени (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза) гормонотерапию пришлось отменить, и приступы возобновились с прежней частотой. Проведен подбор антиэпилептической терапии: сабрил (вигабатрин) 600 мг/сут, леветирацетам 150 мг/сут, вальпроат (конвулекс) 80 мг/сут. Первоначально на фоне приема сабрила отмечалось отчетливое уменьшение приступов, однако в дальнейшем серийные ежедневные приступы возобновились с прежней частотой 1–2 раза в день. Сохранялась выраженная задержка моторного и психоречевого развития: ребенок не реагировал на родителей, на игрушки, отмечался болезненный крик, очень негативно реагировал на раздражители.

В возрасте 7–8 мес проходил контрольное обследование в стационаре. Контрольная МРТ головного мозга выявила нарастание атрофических изменений в лобно-височных отделах обоих полушарий, расширение субарахноидальных пространств конвекситально по заместительному типу (рис. 4).

Консультация окулиста: частичная атрофия зрительных нервов.

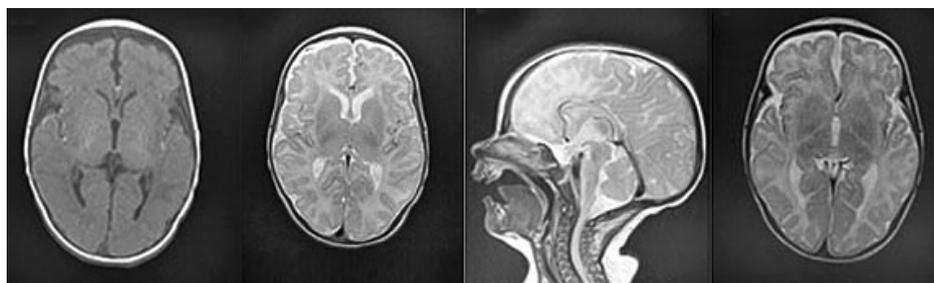


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография пациента с синдромом Кабуки 1-го типа в возрасте 1,5 мес. Атрофические изменения в лобно-височных отделах полушарий мозга и замедление миелинизации области ствола, заднего бедра внутренней капсулы, гипоплазия мозолистого тела

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of patient with Kabuki syndrome type 1 at the age of 1.5 months. Atrophic changes in the frontal and temporal lobes of the brain and terminal zones of myelination of brainstem and posterior limb of internal capsule, hypoplasia of the corpus callosum

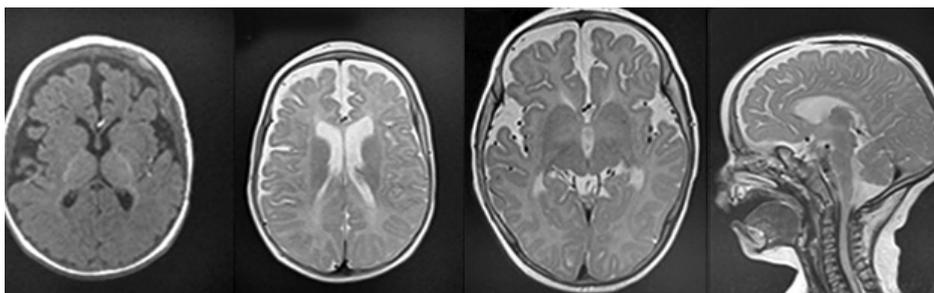


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография пациента с синдромом Кабуки 1-го типа в динамике, в возрасте 8 мес. Атрофические изменения в лобно-височных отделах полушарий мозга и замедление миелинизации области ствола, заднего бедра внутренней капсулы, гипоплазия мозолистого тела. В динамике – нарастание атрофических изменений в лобно-височных отделах по заместительному типу

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of patient with Kabuki syndrome type 1 in dynamics, at the age of 8 months. Atrophic changes in the frontal and temporal lobes of the brain and terminal zones of myelination of brainstem and posterior limb of internal capsule, hypoplasia of the corpus callosum. In dynamics, there is an increase in frontal and temporal lobe atrophy in the form of replacement hydrocephaly

\*Препарат не зарегистрирован в РФ.

Динамика ЭЭГ-картины характеризовалась преобладанием фокальной эпилептиформной активности (рис. 5).

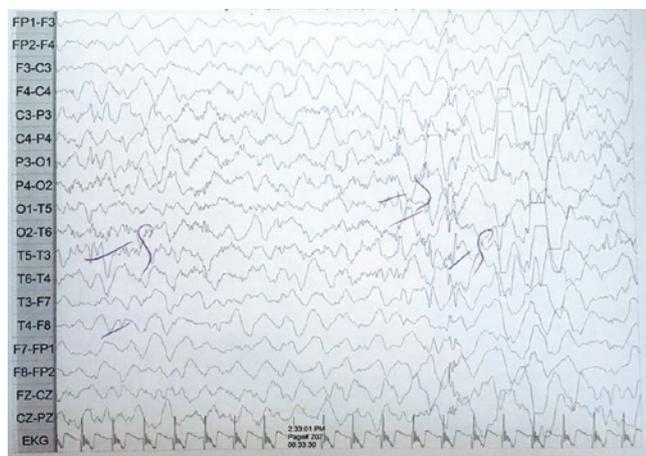


Рис. 5. Электроэнцефалография пациента с синдромом Кабуки 1-го типа в возрасте 10 мес. Диффузное замедление фонового ритма, периодическое региональное замедление и эпилептиформная активность в левой височной области

Fig. 5. Electroencephalogram of patient with Kabuki syndrome type 1 at the age of 10 months. There is background slowing, occasional slow waves and epileptiform activity in the left temporal lobe

Учитывая выраженную задержку психомоторного развития, резистентность к антиэпилептической терапии, генетические исследования были продолжены. В результате секвенирования экзона была выявлена мутация гена *KMT2D* на 12-й хромосоме. Выявленная мутация описана в литературе и характерна для СК. При генетическом обследовании родителей аналогичная мутация была обнаружена у отца ребенка, который клинически здоров. В дальнейшем было проведено секвенирование генома. Других генетических изменений обнаружено не было. Ребенок был проконсультирован генетиком, выставлен основной диагноз: «СК 1-го типа (молекулярно положительный, мутация в гене *KMT2D*). Симптоматическая мультифокальная эпилепсия, резистентная к терапии».

В 11 мес жизни появились первые эмоциональные реакции: гуление, улыбка, комплекс оживления. Вместе с тем сохранялась выраженная задержка моторного и психоречевого развития. С 14 мес в связи с недостаточной эффективностью антиэпилептических препаратов была введена кетогенная диета, на фоне которой отмечались отчетливое уменьшение приступов до 1 в 3 дня, улучшение психоэмоционального статуса, некоторая положительная динамика в моторном статусе. В настоящее время, в возрасте 2,5 года, в неврологическом статусе сохраняются характерный для СК фенотип, выраженная задержка психоречевого и моторного развития, сходящийся страбизм, спастический тетрапарез с преобладанием в левых конечностях, ретракция

ахиллова сухожилия, положительный синдром Бабинского. В настоящее время пациент получает окскарбазепин (трилентал 240 мг/сут — 21,8 мг/кг), клоназепам (ривотрил 0,5 мг/сут — 0,45 мг/кг), кетогенную диету. Подобная комбинация позволила уменьшить количество приступов до 3 пароксизмов в месяц. Введение кетогенной диеты дало возможность отменить вигабатрин без отрицательной динамики, способствовало урежению приступов, а также некоторому улучшению психомоторного развития. Ребенок начал узнавать родителей, появилось гуление, активизировалась двигательная активность. Однако его состояние остается тяжелым. В результате комплексного обследования диагноз ребенка следующий: «Синдром Кабуки 1-го типа (мутация в гене *KMT2D*). Генетическая фокальная фармакорезистентная эпилепсия, трансформация синдрома Веста. Спастический тетрапарез тяжелой степени. Выраженная задержка моторного и психоречевого развития».

Таким образом, наше наблюдение демонстрирует редкую для данного генетического синдрома комбинацию с СВ. Описано всего несколько аналогичных случаев. Обзор литературы показал малую представленность данных по СВ при СК, что подчеркивает значимость приведенного клинического наблюдения.

Крайне редко встречающийся в популяции генетический синдром был выявлен с помощью углубленного генетического исследования, а именно полного секвенирования экзона. Интересной особенностью данного наблюдения является то, что отец пациента фенотипически и клинически здоров при наличии характерной для СК гетерозиготной мутации гена *KMT2D* на 12-й хромосоме. В нашем наблюдении сочетание СК с СВ привело к формированию выраженной задержки психоречевого и моторного развития, не характерной в столь тяжелой степени для СК. Необходимо отметить, что МРТ не выявила грубой дисгенезии головного мозга, часто описываемой при данном синдроме. Динамика ЭЭГ в этом клиническом наблюдении нетипична для описанного типичного для СК ЭЭГ-паттерна с характерным преобладанием спайков в лобно-центральной области [14]. Однако вопрос локализации типичного ЭЭГ-паттерна для СК остается спорным, описаны темпоро-окципитальные спайки как характерный тип эпилептиформной активности [10, 21].

Особенности гормональной терапии СВ при СК: атипичная реакция на гормонотерапию в виде отчетливой положительной динамики — значительного урежения приступов, одновременно с выраженным ранним нарастанием уровня печеночных ферментов, обусловленным, по нашему мнению, состоянием иммунной системы при СК.

Таким образом, сочетание синдромов определило тяжелое состояние пациента, выраженную задержку психомоторного развития, обусловленную как СВ, так и СК.

Сочетание СК и СВ усугубляет неврологический дефицит и приводит к формированию выраженной задержки психоречевого и моторного развития.

Особенностями терапии СВ при СК являются низкая эффективность антиэпилептических препаратов и отчетливая эффективность кетогенной диеты.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Боровикова Н.Ю., Боровиков К.С., Мухин К.Ю., Миронов М.Б. Клинический случай синдрома Кабуки, ассоциированного с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2011;3(4):8–13. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-sindroma-kabuki-assotsirovannogo-s-epilepsiyey>. [Borovikova N.Yu., Borovikov K.S., Mukhin K.Yu., Mironov M.B. Kabuki syndrome associated with epilepsy: a case report. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions* 2011;3(4):8–13. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskiy-sluchay-sindroma-kabuki-assotsirovannogo-s-epilepsiyey>. (In Russ.)].
2. Кондратенко И., Суспицын Е., Вахлярская С. и др. Синдром Кабуки. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017;16(4):75–83. [Kondratenko I., Suspitsyn E., Vakhlyarskaya S. et al. Kabuki syndrome. *Voprosy gematologii/ onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2017;16(4):75–83. (In Russ.)]. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-75-83.
3. Коталевская Ю.Ю., Демикова Н.С. Синдром Кабуки: случай из практики. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2010;89(1):129–32. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-kabuki-sluchay-iz-praktiki>. [Kotalevskaya Yu.Yu., Demikova N.S. Kabuki syndrome: a case report. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = G.N. Speransky Journal of Pediatrics* 2010;89(1):129–32. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-kabuki-sluchay-iz-praktiki>. (In Russ.)].
4. Шугарева Л.М., Потешкина О.В., Галактионова С.М. Синдром Кабуки. Неврологические аспекты, клиническое наблюдение. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2019;11(2):59–70. [Shchugareva L.M., Poteshkina O.V., Galaktionova S.M. Kabuki syndrome. *Neurological aspects, clinical observation. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of I. I. Mechnikov North-Western State Medical University* 2019;11(2):59–70. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/mechnikov201911259-70.
5. Adam M.P., Banka S., Bjornsson H.T. et al. Kabuki Syndrome Medical Advisory Board. Kabuki syndrome: international consensus diagnostic criteria. *J Med Genet* 2019;56(2):89–95. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105625.
6. Adam M.P., Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet* 2005;67(3):209–19. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2004.00348.x.
7. Banka S., Veeramachaneni R., Reardon W. et al. How genetically heterogeneous is Kabuki syndrome? *MLL2* testing in 116 patients, review and analyses of mutation and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet* 2012;20(4):381–8. DOI: 10.1038/ejhg.2011.220.
8. Dentici M., Di Pede A., Lepri F. et al. Kabuki syndrome: clinical and molecular diagnosis in the first year of life. *Arch Dis Child* 2015;100(2):158–64. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305858.
9. Geneviève D., Amiel J., Viot G. et al. Atypical findings in Kabuki syndrome: report of 8 patients in a series of 20 and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2004;129A(1):64–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.30144.
10. Gennaro G., Sebastiani F., Quarato P. et al. Temporo-occipital spikes: are they so typical for Kabuki syndrome? *Pediatr Neurol* 2004;31(5):379. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.07.001.
11. Ito H., Mori K., Inoue N. et al. A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome. *Brain Dev* 2007;29(6):380–2. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.11.005.
12. Kruglova T.B., Egiyan N.S. A case of congenital cataract development in a child with Kabuki make-up syndrome. *Ophthalmology* 2019;16(4):459–62. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-4-459-462.
13. Kurahashi N., Miyake N., Mizuno S. et al. Characteristics of epilepsy in patients with Kabuki syndrome with KMT2D mutations. *Brain Dev* 2017;39(8):672–7. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.03.025.
14. Lodi M., Viri M., Ajmone P. et al. Seizures and EEG pattern in Kabuki syndrome. *Brain Dev* 2010;32(10):829–34. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.12.006.
15. McGaughan J., Aftimos S., Jefferies C., Winship I. Clinical phenotypes of nine cases of Kabuki syndrome from New Zealand. *Clin Dysmorphol* 2001;10(4):257–62. DOI: 10.1097/00019605-200110000-00004.
16. Micale L., Augello B., Maffeo C. et al. Molecular analysis, pathogenic mechanisms, and read-through therapy on a large cohort of Kabuki syndrome patients. *Hum Mutat* 2014;35(7):841–50. DOI: 10.1002/humu.22547.
17. Mihçi E., Taçoş S., Haspolat S., Karaali K. Central nervous system abnormalities in Kabuki (Niikawa–Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 2002;111(4):448–9. DOI: 10.1002/ajmg.10573.
18. Mitsudome A., Yasumoto S., Fukami S., Ogawa A. Kabuki make-up syndrome associated with West syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39(3):392–4. DOI: 10.1111/j.1442-200x.1997.tb03763.x.
19. Niikawa N., Matsuura N., Fukushima Y. et al. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981;99(4):565–9. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80255-7.
20. Ogawa A., Yasumoto S., Tomoda Y. et al. Favorable seizure outcome in Kabuki make-up syndrome associated with epilepsy. *J Child Neurol* 2003;18(8):549–51. DOI: 10.1177/08830738030180080301.
21. Virpi E., Arvio M.A., Peippo M.M. et al. Temporo-occipital spikes: a typical EEG finding in Kabuki syndrome. *Pediatr Neurol* 2004;30(1):67–70. DOI: 10.1016/s0887-8994(03)00419-3.
22. Wan G., Zhang L., Li M.-N. et al. A case report of Kabuki syndrome with infantile spasm and literature review. *Med J Chinese People's Lib Army* 2020;45(4):430–4. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.04.14.
23. Benjamin J.S., Pilarowski G.O., Carosso G.A. et al. A ketogenic diet rescues hippocampal memory defects in a mouse model of Kabuki syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(1):125–30. DOI: 10.1073/pnas.1611431114.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

М.Л. Житомирская / M.L. Zhitomirskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6256-2437>

Е.В. Снегова / E.V. Snegova: <https://orcid.org/0000-0002-5131-2253>

Г.В. Одинцова / G.V. Odintsova: <https://orcid.org/0000-0002-7186-0054>

**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 пациента подписали информированное согласие на публикацию личных и медицинских данных в научных целях.

**Compliance with patient rights.** The patient's parents signed an informed consent for the publication of personal and medical data for scientific purposes.

## Синдром CADASIL и демиелинизация: dual pathology? (Описание клинического случая)

И.О. Штанг, А.С. Котов

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

**Контакты:** Алексей Сергеевич Котов [alex-013@yandex.ru](mailto:alex-013@yandex.ru)

Синдром CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) – редкое наследственное заболевание, поражающее головной мозг, связанное с мутацией гена *NOTCH3* на 19-й хромосоме. Дополнительные трудности возникают при коморбидности синдрома CADASIL с другими болезнями головного мозга, поражающими белое вещество, например рассеянным склерозом или схожими с ним заболеваниями. В представленном клиническом случае, помимо генетически доказанного синдрома CADASIL, у пациентки имели место симптомы (неловкость в правой руке, ретробульбарный неврит), заставляющие заподозрить демиелинизирующее заболевание. Магнитно-резонансная томография выявила очаги в белом веществе головного мозга без накопления контрастного вещества и без инфратенториальных и стволовых очагов. Тип синтеза олигоклональных антител оказался характерным для рассеянного склероза. Также был незначительно повышен уровень антител к миелinovому гликопротеину олигодендроцитов (МОГ). Для уточнения диагноза и назначения правильного лечения пациентке показано дополнительное обследование.

**Ключевые слова:** CADASIL, рассеянный склероз, магнитно-резонансная томография, анти-МОГ

**Для цитирования:** Штанг И.О., Котов А.С. Синдром CADASIL и демиелинизация: dual pathology? (описание клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):77–80. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-77-80.

### CADASIL syndrome and demyelination: dual pathology? (a case report)

I.O. Shtang, A.S. Kotov

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

**Contacts:** Aleksey Sergeevich Kotov [alex-013@yandex.ru](mailto:alex-013@yandex.ru)

CADASIL syndrome (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) is a rare hereditary disease affecting the brain associated with a mutation of the *NOTCH3* gene on the 19th chromosome. Additional difficulties arise with the comorbidity of CADASIL syndrome with other brain diseases that affect the white matter, for example, multiple sclerosis or similar diseases. In the presented clinical case, in addition to the genetically proven CADASIL syndrome, the patient had symptoms (awkwardness in her right hand, retrobulbar neuritis), which made us suspect a demyelinating disease. Magnetic resonance imaging revealed foci in the white matter of the brain without the accumulation of contrast and without infratentorial and stem foci. The type of synthesis of oligoclonal antibodies has been found to be typical of multiple sclerosis. The level of antibodies to MOG was also slightly increased. To clarify the diagnosis and prescribe the correct treatment, the patient is shown an additional examination.

**Key words:** CADASIL, multiple sclerosis, magnetic resonance imaging, anti-MOG

**For citation:** Shtang I.O., Kotov A.S. CADASIL syndrome and demyelination: dual pathology? (a case report). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):77–80. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-77-80.

#### Введение

Синдром CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) – церебральная аутосомно-доминантная

артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) – редкое наследственное заболевание, связанное с мутацией гена *NOTCH3* на 19-й хромосоме.

Типичными клиническими признаками синдрома служат мигренозные головные боли, аффективные нарушения, транзиторные ишемические атаки и повторные эпизоды инсульта с исходом в деменцию. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявляет характерное поражение белого вещества больших полушарий. Частота синдрома составляет 2 % случаев лакунарных инфарктов с лейкоареозом у пациентов моложе 65 лет и 11 % аналогичных случаев у пациентов моложе 50 лет. Пол на частоту встречаемости не влияет — с одинаковой частотой болеют как мужчины, так и женщины. Синдром передается по аутосомно-доминантному типу [2]. Дополнительные трудности возникают при коморбидности синдрома CADASIL с другими болезнями головного мозга, поражающими белое вещество, например рассеянным склерозом или схожими с ним заболеваниями [3]. Мы представляем описание подобного клинического случая.

### Клинический случай

Пациентка 1975 г.р. (44 года на момент первичного осмотра). Согласно данным анамнеза, с юности страдала сильными головными болями, по описанию похожими на мигрень, однако в связи с редкой периодичностью головных болей к врачам за помощью не обращалась. Следует отметить, что, по словам пациентки, у ее матери и ее сына также на протяжении многих лет отмечались и продолжаются головные боли.

В возрасте 19–20 лет пациентка отметила эпизод слабости в правой руке (не могла ничего написать), состояние длилось примерно 1 мес (смутно помнит данный период), симптоматика купировалась самостоятельно и больше не повторялась. В октябре 2018 г. (в возрасте 43 лет) отметила пелену в обоих глазах, боли при движении правым глазом, снижение остроты зрения на правый глаз, ощущение зрительного дискомфорта, все это сопровождалось головной болью, ухудшением общего состояния, шаткостью походки. Была госпитализирована в стационар по месту жительства с диагнозом «ретробульбарный неврит справа». На фоне проводимого лечения (ретробульбарные инъекции с дексаметазоном, витаминотерапия) отмечала положительную динамику в виде улучшения общего состояния, снижения зрительного дискомфорта. В неврологическом статусе отмечались симметричное оживление сухожильных рефлексов, небольшая шаткость при ходьбе, анизокория. Было рекомендовано выполнение МРТ головного мозга с контрастированием.

По данным МРТ головного мозга от ноября 2018 г.: картина очагов более характерна для синдрома CADASIL, менее типична для демиелинизирующего процесса. Признаков нарушения целостности гематоэнцефалического барьера нет.

После получения данных МРТ в январе 2019 г. был проведен медико-генетический анализ с целью поиска мутаций в гене NOTCH3, ассоциированном с развитием

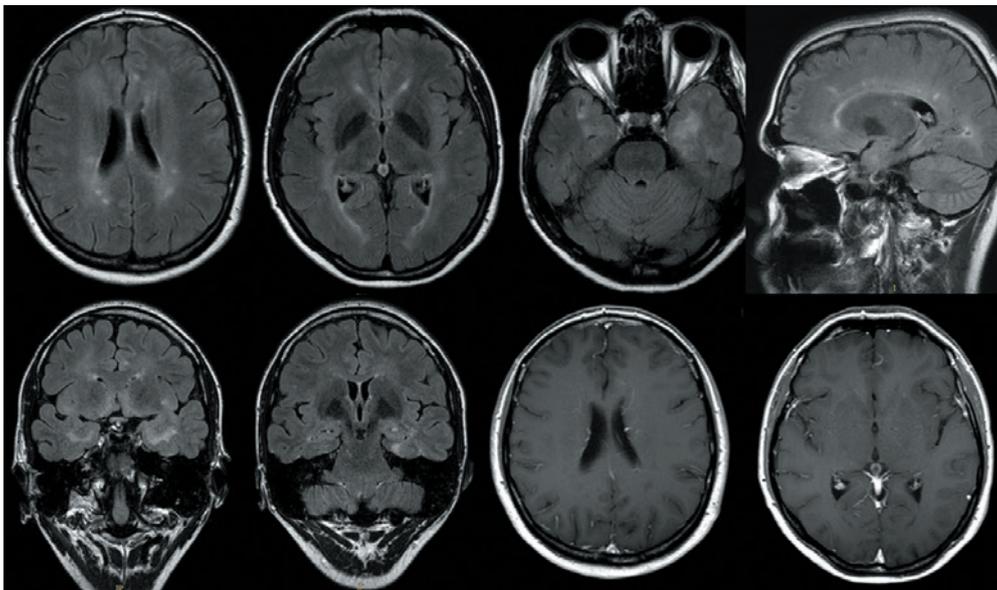
синдрома CADASIL. Методом прямого автоматического секвенирования были проанализированы 3–6-й экзоны гена NOTCH3. В 4-м экзоне выявлена мутация R133C (приводящая к радикальной замене аргинина на цистеин) в гетерозиготном состоянии. После анализа пациентка проконсультирована врачом-генетиком. Диагноз: синдром CADASIL. Данное заболевание является наследственным, неуклонно прогрессирующим, не подлежащим излечению. Риск для потомства составляет 50 %. Рекомендованы симптоматическая терапия и динамическое наблюдение врача-генетика.

В августе 2019 г. у пациентки впервые в жизни возник судорожный приступ, который был зафиксирован камерой видеонаблюдения, — билатеральный тонико-клонический приступ с фокальным началом. Врачом по месту жительства был назначен карбамазепин в дозе 200 мг 2 раза в день. Пациентка была направлена на МРТ головного мозга с контрастированием (см. рисунок).

На полученных изображениях головного мозга в коре и субкортикальных отделах полушарий большого мозга, преимущественно в перивентрикулярном белом веществе, визуализируются множественные разнокалиберные очаги гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях, FLAIR изоинтенсивного сигнала на T1-взвешенных изображениях. Большинство очагов сливного характера, расположены вокруг желудочков мозга. Отдельные очаги паравентрикулярной локализации перпендикулярны сагиттальной плоскости. Отмечается патологическая зона в парасинусальной извилине левой височной доли. В мозолистом теле и стволовых структурах мозга очаги патологической плотности не определяются. После внутривенного контрастирования очаг повышения сигнала от вещества головного мозга не определяется. По сравнению с предыдущими исследованиями, форма и размеры очагов — без динамики. Заключение: МР-картина многоочагового поражения вещества головного мозга с супратенториальной локализацией очагов без вовлечения в процесс мозолистого тела, без признаков нарушения гематоэнцефалического барьера.

После проведения МРТ для уточнения диагноза у пациентки был определен тип синтеза олигоклональных антител в лаборатории INVITRO — 2-й тип синтеза (характерный для рассеянного склероза). Клинический анализ ликвора не выявил патологических отклонений.

На основании полученных данных специалистом центра рассеянного склероза был установлен диагноз: «Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия ремиссии», рекомендован глатирамера ацетат. Помимо определения типа синтеза олигоклональных антител пациентка сдала анализы на антитела к аквапорину 4 также в INVITRO (титр в пределах нормы) и на антитела к миелиновому гликопротеину олигодендроцитов (MOG) в Научном центре неврологии методом ELISA типа Sandwich с использованием наборов реагентов Cloud-Clone Corp (США) — 16 пг/мл при норме 0–15 пг/мл.



Магнитно-резонансная томография пациентки (август 2019 г.)  
Magnetic resonance imaging of the patient (August 2019)

### Обсуждение

С учетом семейного анамнеза, клинических и радиологических данных, а также результатов ДНК-диагностики диагноз синдрома CADASIL у пациентки сомнений не вызывает.

Эпизоды неловкости в руке, наблюдавшиеся в течение 1 мес в возрасте 19–20 лет, и особенно снижения зрения и боли при движении глазным яблоком в возрасте 43 лет более типичны для демиелинизирующего заболевания. Патологический тип синтеза олигоклональных антител свидетельствует в пользу рассеянного склероза. В то же время МРТ не выявила типичных для рассеянного склероза изменений: инфратенториальных и стволовых очагов, поражения мозолистого тела и зрительных нервов. Дополнительную путаницу вносит незначительно повышенный уровень антител к МОГ, так как при синдроме анти-МОГ типичны поражение зрительных нервов и боль при движении глазных яблок, нередко выявляются очаги демиелинизации в белом веществе больших полушарий, в клинической картине могут встречаться эпилептические приступы [1]. В то же время сочетание рассеянного склероза и синдрома анти-МОГ представляется маловероятным, так как при последнем 2-й тип синтеза антител встречается, в отличие от рассеянного склероза, очень редко [4], а уровень повышения антител к МОГ в данном клиническом случае лишь на 1 единицу превышает верхнюю границу нормы, что можно трактовать как «серую зону» анализа.

Что можно предпринять в данной ситуации для уточнения диагноза и помощи пациентке? Руководствуясь базовым принципом медицины “*primum non nocere*”, по нашему мнению, на данный момент

следует ограничить медикаментозную терапию применением ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут (терапия синдрома CADASIL) и карбамазепина 200 мг 2 раза в день (хотя эта доза явно ниже тех, что рекомендованы для лечения эпилепсии у взрослых, но у пациентки приступы не повторяются, и оснований для увеличения дозы антиэпилептических препаратов нет).

Для уточнения вопроса о наличии у пациентки демиелинизирующего заболевания целесообразно через 6 мес повторно провести МРТ головного мозга с контрастированием, а также МРТ шейного и грудного отделов спинного мозга с контрастированием, что может позволить выявить очаги демиелинизации на спинальном уровне, а также повторить исследование на тип синтеза олигоклональных антител в той же лаборатории (INVITRO). В отношении антител к МОГ целесообразно определение уровня этих антител более точным методом клеточной презентации (данную методику сейчас осваивают в лаборатории гемокоррекции и гемостаза Научного центра неврологии).

### Заключение

Лавинообразное увеличение объема медицинских знаний в последнее время делает классический постулат «один мозг — одна болезнь» не всегда применимым. Нередко мы видим, что у пациента имеются два (или даже более) заболевания, оказывающие свое патологическое влияние как «независимо» друг от друга, так и «интерферируя» (концепция “*dual pathology*”). Дополнительные трудности возникают при потенциальной схожести клинических и/или радиологических проявлений различных патологических процессов.

В представленном случае только динамическое наблюдение и полноценное дополнительное обследование покажут, имеется ли у пациентки параллельно проте-

кающее вместе с синдромом CADASIL демиелинизирующее заболевание, что, в свою очередь, определит стратегию медикаментозной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Котов А.С. Синдром anti-MOG: описание двух случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2019;11(1):84–8. [Kotov A.S. Anti-MOG syndrome: two case reports. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2019;11(1):84–8. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-84-88.
2. Di Donato I., Bianchi S., De Stefano N. et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) as a model of small vessel disease: update on clinical, diagnostic, and management aspects. *BMC Med* 2017;15(1):41. DOI: 10.1186/s12916-017-0778-8.
3. Paraskevas G.P., Constantinides V.C., Kapaki E. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy vs. multiple sclerosis. Either one or sometimes both? *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2018;5:49. DOI: 10.20517/2347-8659.2018.50.
4. Weber M.S., Derfuss T., Metz I., Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418762083. DOI: 10.1177/1756286418762083.

### ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>  
И.О. Штанг / I.O. Shtang: <https://orcid.org/0000-0003-0355-9443>

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

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

**Информированное согласие.** Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.  
**Informed consent.** The patient signed an informed consent for the publication of the data.



# Симптоматический бессудорожный эпилептический статус у пациентки с острым лимфобластным лейкозом (клинический случай)

А.Ю. Захарова<sup>1</sup>, М.Ю. Бобылова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Свт. Луки»; Россия, 143397 Москва, ул. Нагорная, 5

**Контакты:** Мария Юрьевна Бобылова [mariya\\_bobylova@mail.ru](mailto:mariya_bobylova@mail.ru)

Симптоматический эпилептический статус (ЭС) развивается у пациентов реанимационного отделения на фоне основного заболевания (травма, инсульт, интоксикации и др.) без эпилепсии в анамнезе. ЭС диагностируется в ходе проведения видеозлектроэнцефалографического мониторинга. Электроэнцефалографические паттерны эпилептического статуса неспецифичны. Обязательным признаком ЭС является эпилептиформная активность. По мере пролонгации ЭС эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме видоизменяется по частоте, морфологии и локализации, и возникают ритмические неэпилептиформные паттерны. На характер электроэнцефалограммы влияют острая церебральная недостаточность, срыв механизмов генерации биоэлектрической активности и интенсивная терапия. В качестве иллюстрации симптоматического ЭС приводим историю болезни пациентки с развитием бессудорожного ЭС на фоне острого лимфобластного лейкоза, его осложнений и специфического лечения. Клинический случай демонстрирует происхождение и течение симптоматического ЭС по данным электроэнцефалографии. Своевременная диагностика и купирование ЭС снижают риск развития эпилепсии и неврологического дефицита у онкологических пациентов после выхода из ургентного состояния.

**Ключевые слова:** бессудорожный эпилептический статус, симптоматический эпилептический статус, электроэнцефалография, видеозлектроэнцефалографический мониторинг

**Для цитирования:** Захарова А.Ю., Бобылова М.Ю. Симптоматический бессудорожный эпилептический статус у пациентки с острым лимфобластным лейкозом (клинический случай). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):81–8. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-81-88.

## Symptomatic non-convulsive status epilepticus in a patient with acute lymphoblastic leukemia (case report)

A. Yu. Zakharova<sup>1</sup>, M. Yu. Bobylova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1 Samora Mashela St., Moscow 117997, Russia;

<sup>2</sup>Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Moscow 143397, Russia

**Contacts:** Mariya Yuryevna Bobylova [mariya\\_bobylova@mail.ru](mailto:mariya_bobylova@mail.ru)

Symptomatic non-convulsive status epilepticus develops in intensive care unit patients without a history of epilepsy. It is diagnosed using video electroencephalographic monitoring. Electroencephalographic patterns of status epilepticus are not specific. Epileptiform activity must be recorded. When status epilepticus is prolonged, epileptiform activity changes in frequency, morphology, and localization. Rhythmic non-epileptiform patterns are also recorded on the electroencephalogram. The character of the electroencephalogram is influenced by acute cerebral insufficiency, disruption of the mechanisms of generation of bioelectric activity, and intensive therapy. As an illustration of symptomatic status epilepticus we present the case of a 15-year-old patient with acute lymphoblastic leukemia. This clinical case demonstrates the origin and course of symptomatic status epilepticus according to electroencephalography data. Timely diagnosis and relief of status epilepticus reduce the risk of epilepsy and neurological deficits in cancer patients after recovery from an urgent state.

**Key words:** non-convulsive status epilepticus, symptomatic status epilepticus, electroencephalography, video electroencephalographic monitoring

**For citation:** Zakharova A.Yu., Bobylova M.Yu. Symptomatic non-convulsive status epilepticus in a patient with acute lymphoblastic leukemia (case report). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):81–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-81-88.

Большое значение для определения функциональной активности головного мозга у пациентов, находящихся в критическом состоянии, имеет видеоэлектроэнцефалографический мониторинг. Особый интерес представляет диагностика эпилептического статуса (ЭС). В отличие от эпилепсии, для которой разработаны как клинические дефиниции, так и четкие критерии изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), ЭС менее изучен ввиду своей относительной редкости и специфичности для нейрореанимации. Примечательно, что публикации, посвященные ЭС, относятся преимущественно к случаям развития ЭС в течение эпилепсии. Значительно менее известны симптоматические варианты ЭС, которые возникают у пациентов, не страдавших эпилепсией до развития основного заболевания, приведшего к ЭС (травма, инсульт, интоксикации и др.). Также неясен прогноз в отношении развития эпилепсии после выхода из ЭС пациентов без эпилептического анамнеза.

Выдвигались различные определения ЭС, основанные на его продолжительности (ЭС – эпилептический приступ длительностью >30 мин). Однако не только продолжительность отличает ЭС. В начале 2000-х годов В.А. Карлов предложил определять ЭС как качественно отличное от эпилептического приступа состояние, характеризующееся следующими особенностями: а) глубокая депрессия системы противоэпилептической защиты с сохранением возможности только активного подавления каждого эпилептического припадка, но не предупреждения следующего; б) тотальная несостоятельность системы противоэпилептической защиты с прекращением каждого припадка только пассивным способом, а именно в связи с истощением энергетических ресурсов [3].

В 2015 г. Международная противоэпилептическая лига (ILAE) установила новое определение и классификацию ЭС. Согласно дефиниции ILAE, ЭС – результат либо недостаточности механизмов, ответственных за прекращение приступов, либо инициации механизмов, которые ведут к аномально пролонгированным приступам. Это состояние может иметь долгосрочные последствия, включающие повреждение и смерть нейронов, альтерацию нервной сети, зависящие от типа и длительности приступов [10].

Классификация ЭС включает семиологию, этиологию, ЭЭГ-критерии, возраст. Наиболее изучена и понятна семиология ЭС, которая соответствует типу эпилептических приступов. Касательно критериев ЭЭГ при ЭС В.А. Карлов указывает, что ни один из ЭЭГ-

паттернов любого типа ЭС неспецифичен [3]. Эпилептиформные разряды являются обязательным признаком ЭС, но по мере его пролонгации эпилептиформная активность на ЭЭГ видоизменяется и возникают ритмические неэпилептиформные паттерны (что, вероятно, отражает углубление депрессии и истощение механизмов противоэпилептической защиты).

Наиболее сложны для диагностики у пациентов реанимационного профиля бессудорожные эпилептические приступы и бессудорожный эпилептический статус (БЭС). Эти состояния могут приводить к развитию комы и других нарушений сознания у 18–45 % пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии [4].

У онкогематологических больных на фоне осложненного основного заболевания (токсических, метаболических, ишемических и т.д.) может развиваться БЭС, который характеризуется электрографическим паттерном без развития клинических судорог и без эпилепсии в анамнезе. Клинически БЭС проявляется нарушениями сознания различной степени выраженности, как правило, комой или сопором. Морфология эпилептиформной активности у таких пациентов выглядит не всегда типично. На характер ЭЭГ влияют острая церебральная недостаточность, срыв механизмов генерации биоэлектрической активности и интенсивная терапия, которая включает в том числе медиаторные препараты, изменяющие биоэлектрическую активность головного мозга [1].

Выделяют 2 группы электрографических паттернов, обладающих различной диагностической валидностью: высокоспецифичные паттерны и паттерны, настораживающие в отношении БЭС [5, 9]. К высокоспецифичным ЭЭГ-паттернам ЭС относят частые (индекс >10 %) или непрерывные (индекс >90 %) спайки, комплексы острая – медленная волна, разрядные комплексы с периодами постразрядной депрессии, а также периодические латерализованные, билатеральные независимые и генерализованные разряды [7]. У пациентов с нарушениями сознания без эпилепсии в анамнезе частые или непрерывные неэпилептиформные компоненты на ЭЭГ, а также устойчивый паттерн ритмической высокоамплитудной активности могут быть интерпретированы как БЭС. Принципиальным свойством эпилептиформной активности является эволюция по частоте, морфологии или локализации [1]. В качестве иллюстрации приводим историю болезни, которая характеризует происхождение и течение симптоматического ЭС на фоне основного заболевания

(острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), его осложнения и терапия).

### Клинический случай

Пациентка 15 лет находилась в ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» с диагнозом: «ОЛЛ, В-II-иммуновариант с коэкспрессией CD33 и NG2. ЦНС I. Первый сверхранный костномозговой рецидив от 09.12.2019. Инфузия CAR-T CD19 лимфоцитов от 24.12.2019. Второй костномозговой рецидив от 04.03.2020, рефрактерное течение. Прогрессирование от 14.05.2020. Осложнения основного заболевания: Миелотоксическая аплазия кроветворения. Токсическая энцефалопатия. Двусторонняя пневмония. Энтероколит. Септический шок от 25.05.2020. Полиорганная недостаточность (сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность, печеночная недостаточность)».

**Анамнез основного заболевания.** 07.08.2019 на основании клинико-лабораторных данных диагностирован ОЛЛ, В-II-иммуновариант.

С 17.08.2019 начата полихимиотерапия, по окончании которой установлена I-я клинико-гематологическая ремиссия.

11.11.2019 по данным миелограммы констатирован I-й костномозговой рецидив. Учитывая неблагоприятный прогноз в отношении жизни и выздоровления, было принято решение о проведении CAR-T-клеточной терапии. После проведения курса полихимиотерапии с введением метотрексата до начала CAR-T-клеточной терапии у пациентки констатирован первый сверхранный изолированный костномозговой рецидив по результатам

миелограммы. Введение метотрексата осложнилось проявлениями метотрексатовой энцефалопатии.

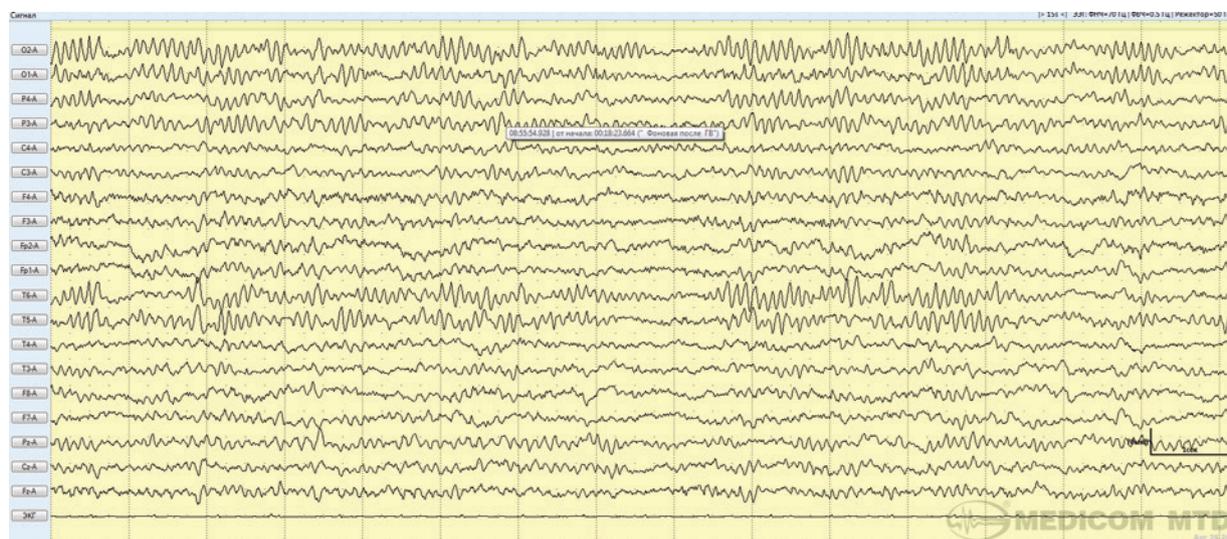
24.12.19 выполнена инфузия CD19 CAR-T-лимфоцитов, осложнившаяся синдромом выброса цитокинов и токсической энцефалопатией. На серии магнитно-резонансных томограмм визуализировались диффузные неоднородные участки неправильной формы, расположенные в белом веществе субкортикально и перивентрикулярно, без признаков накопления контрастного вещества. Выявленные изменения расценены как лейкопатия токсического генеза. На ЭЭГ (рис. 1) регистрировалось диффузное продолженное тета-замедление (4–6 Гц) фоновой ритмики с сохранением коротких одиночных фрагментов основного ритма с пониженной частотой 7–8 Гц. На инициальной ЭЭГ доминирующая частота альфа-ритма составляла 8–9 Гц (рис. 2).

При контрольном обследовании на 28-й день CAR-T-клеточной терапии у ребенка констатирована ремиссия основного заболевания.

04.03.2020 при проведении контрольных исследований у пациентки диагностирован 2-й костномозговой рецидив ОЛЛ.

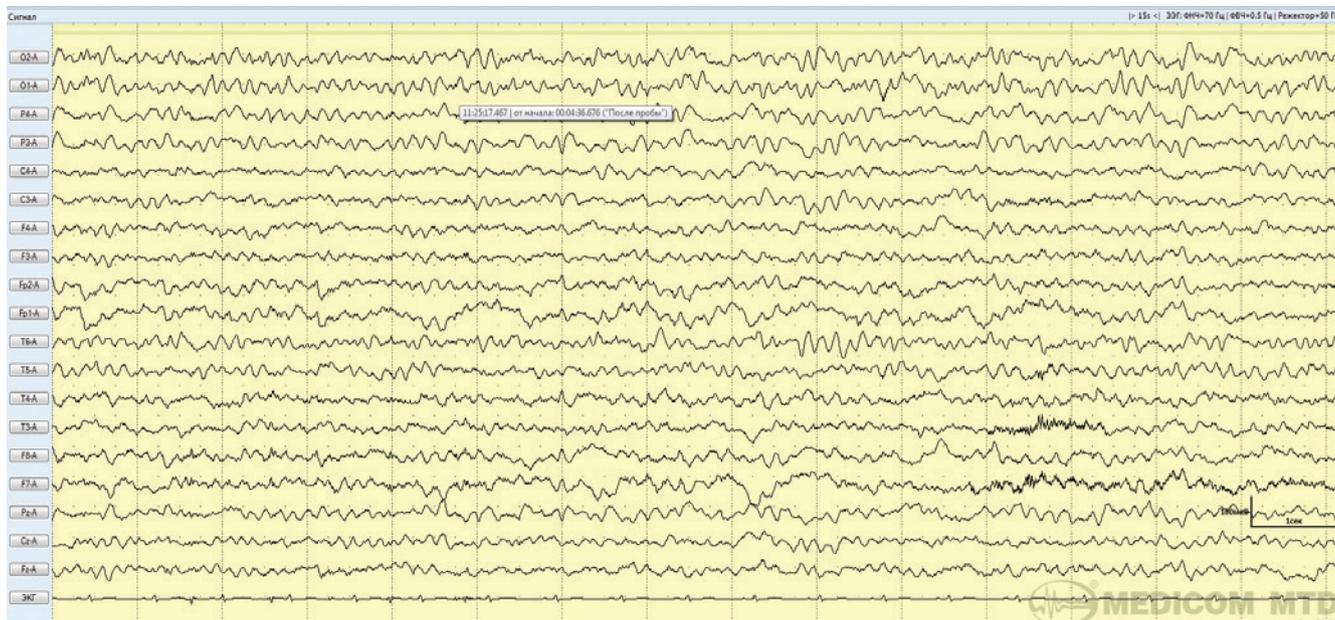
С 6.03.2020 по 21.03.2020 проведено 2 курса полихимиотерапии, с последующим развитием осложнений (нейтропенический энтероколит, пиелонефрит). При контрольном исследовании костного мозга выявлен дальнейший рост опухолевых клеток.

С 20.04.2020 изменена схема полихимиотерапии, однако на 22-е сутки лечение было приостановлено в связи с развитием мукозита II степени, инфекционного процесса (пневмония, энтероколит), геморрагического синдрома.



**Рис. 1.** Исходная электроэнцефалограмма бодрствования достаточно организована. Основной корковый ритм достаточного индекса, возрастной частоты, доминирующая частота — 9 Гц

**Fig. 1.** The initial wake EEG is normal. The basal cortical rhythm has a sufficient index and according to age frequency. The dominant frequency of 9 Hz prevails



**Рис. 2.** На электроэнцефалограмме бодрствования регистрируется продолженное диффузное тета-замедление фоновой активности. Кортиковый ритм фрагментарный с эпизодами замедления до 6–7 Гц

**Fig. 2.** The wake electroencephalogram. Continued diffuse theta slowdown of background activity is recorded. The cortical rhythm is fragmented. There are episodes of slowing down to 6–7 Hz

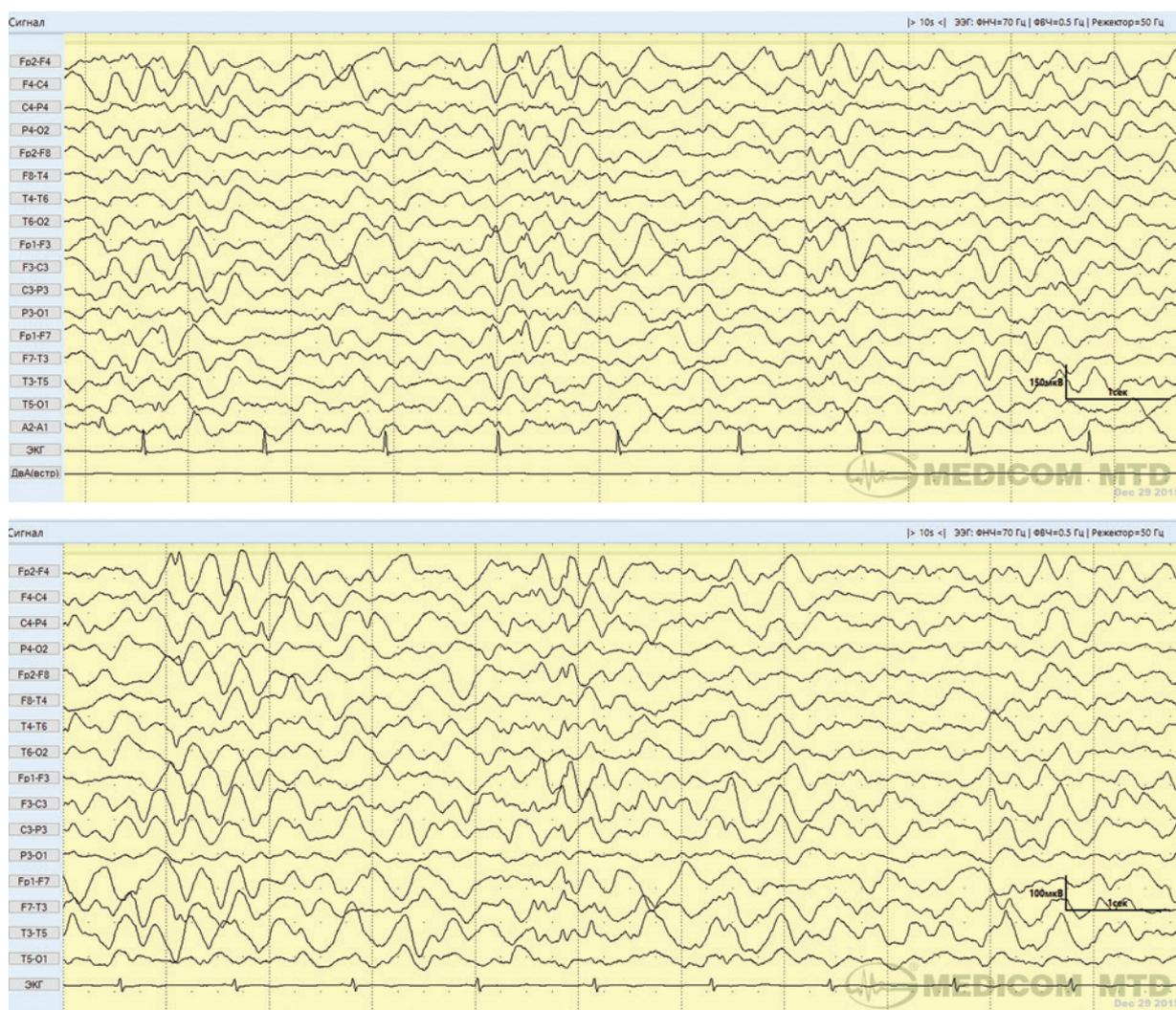
11.05.2020 отмечена выраженная гепатоспленомегалия (печень +10 см, селезенка +5 см). Гемограмма от 14.05.2020: лейкоциты 7,93 тыс/мкл, бласты 70 % (выявлено прогрессирование основного заболевания). По жизненным показаниям консилиумом рекомендовано введение цитарабина и этопозида под контролем соматического статуса, уровня лейкоцитов.

При осмотре 15.05.2020 девочка в сознании, контактна, адекватно выполняет просьбы и отвечает на вопросы. Астеннизирована. Несмотря на обезболивание наркотическими анальгетиками, жалуется на боли в животе, области таза и конечностей, ротовой полости. Кожные покровы чистые от инфекционной сыпи. Геморрагический синдром представлен экхимозами на конечностях на разных стадиях организации, петехиальной сыпью на туловище, лице, конечностях, кровоточивостью из мест пункций. На слизистых оболочках полости рта множественные сливные эрозии, покрытые слоем фибрина. Артериальное давление, сатурация в норме. Катаральных явлений, кашля нет. В легких дыхание жесткое, проводится равномерно. Живот увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии, напряжен, недоступен глубокой пальпации. Перистальтика не выслушивается. Стула за сутки не было. На компьютерной томограмме грудной клетки и брюшной полости в динамике — нарастание двустороннего гидроторакса, появление воспалительных компрессионно-отечных изменений нижней доли левого и правого легкого, нарастание признаков асцита, появление гиперденсивного содержимого в просвете тонкой кишки (кровотечение?).

16.05.2020 в связи с нарастанием неврологической симптоматики (снижение уровня сознания) ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. При осмотре пациентка лежит с закрытыми глазами. На обращенную речь открывает глаза, непродолжительно фиксирует взгляд. На вопросы не отвечает, команды не выполняет. Двигательная активность минимальна. Оценка по шкале комы Глазго — 9 баллов (сопор). По данным лабораторных исследований: гипокалиемия (3,3 ммоль/л), гипокальциемия (0,99 ммоль/л), повышение уровня лактата (4,3 ммоль/л). Магнитно-резонансная томограмма головного мозга в сравнении с предыдущими исследованиями без отрицательной динамики, сохраняется прежняя степень выраженности диффузных зон лейкопатии в лобных, теменных и височных областях перивентрикулярно и субкортикально, без признаков накопления контрастного препарата. Тяжесть состояния в отделении реанимации и интенсивной терапии обусловлена полиорганной недостаточностью: неврологической симптоматикой, дыхательной недостаточностью (течение левосторонней нижнедолевой пневмонии на фоне двустороннего гидроторакса), гематологической недостаточностью (угнетение всех ростков кроветворения на фоне терапии основного заболевания), нарушениями в системе гемостаза (преимущественно за счет клеточного гемостаза, геморрагический синдром), гастроинтестинальной недостаточностью (течение энтероколита и панкреатита), генерализованным инфекционным процессом (септическим шоком) на фоне прогрессирования основного заболевания и его осложнений.

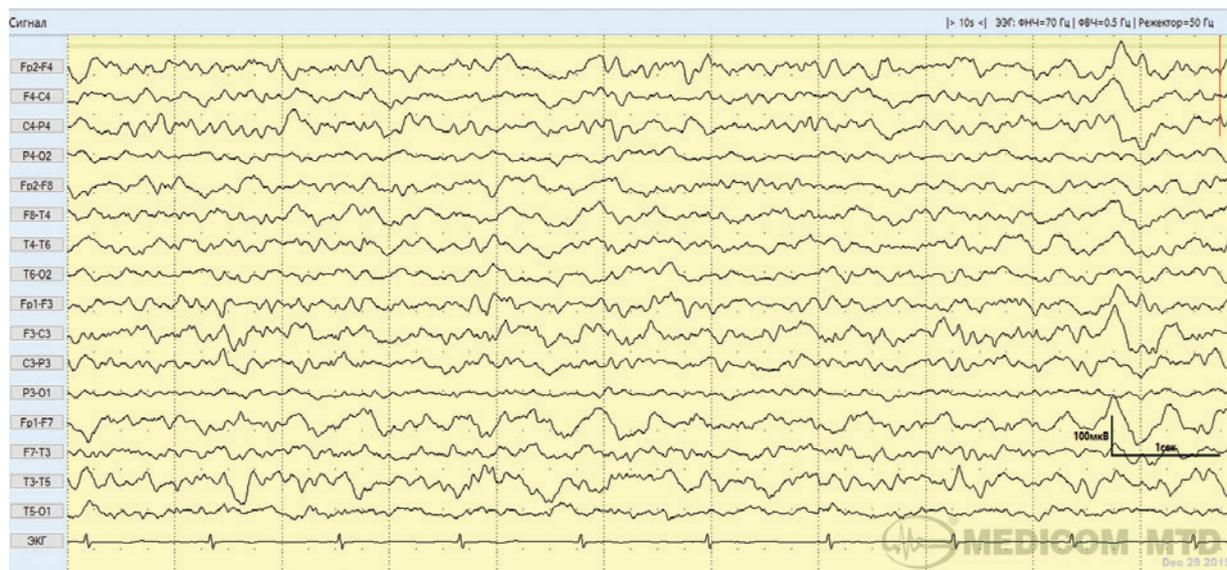
Через 3 дня после перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с неврологической симптоматикой был выполнен видео-ЭЭГ-мониторинг. На ЭЭГ регистрировалась генерализованная нерегулярная дельта-активность с островолновыми включениями с формированием «зазубренных» дельта-волн и одиночных комплексов острая—медленная волна, спайк—волна, с преобладанием по передним областям (рис. 3). Данный паттерн расценен как бессудорожный электрический ЭС. После введения препарата бензодиазепинового ряда отмечена перестройка паттерна ЭЭГ с полной редукцией комплексов острая—медленная волна и «зазубренных» дельта-волн. ЭЭГ представлена чередованием эпох генерализованного

дельта-замедления с частотой около 2 Гц и тета-замедления (рис. 4) с доминирующей частотой около 4–5 Гц, с наложением бета-активности. Индекс ритмической бета-активности низкий, амплитуда бета-волн не превышает 10 мкВ, регистрируются преимущественно по передним областям. К терапии добавлен дормиком в виде пролонгированной инфузии в дозе 0,1 мг/кг/ч и пропофол 2 мг/кг/ч на 24 ч, леветирацетам 500 мг 2 раза в день. Повторный видео-ЭЭГ-мониторинг выполнен на следующие сутки через 1 ч после полной отмены седации. По сравнению с предыдущим исследованием значительная положительная динамика в виде редукции диффузного продолженного высокоамплитудного дельта-замедления, увеличения



**Рис. 3.** Запись электроэнцефалограммы на фоне угнетения сознания (сопор). Регистрируется диффузное продолженное замедление фоновой активности преимущественно в дельта-диапазоне с формированием пробежек ритмической активности 2–5 Гц. Периодически отмечается появление островолновых компонентов, «зазубренных» дельта-волн, волн с трехфазной морфологией. На протяжении записи отмечается эволюция по частоте, морфологии и локализации описанных графоэлементов

**Fig. 3.** Electroencephalogram, depression of consciousness (stupor). Diffuse continued deceleration of the background activity is recorded, mainly in the delta range, with the formation of runs of rhythmic activity 2–5 Hz. Periodically, complexes of sharp waves, notch-delta waves, waves with a three-wavelength phase morphology are recorded. During the recording, evolution in frequency, morphology and localization of the described graph elements is noted

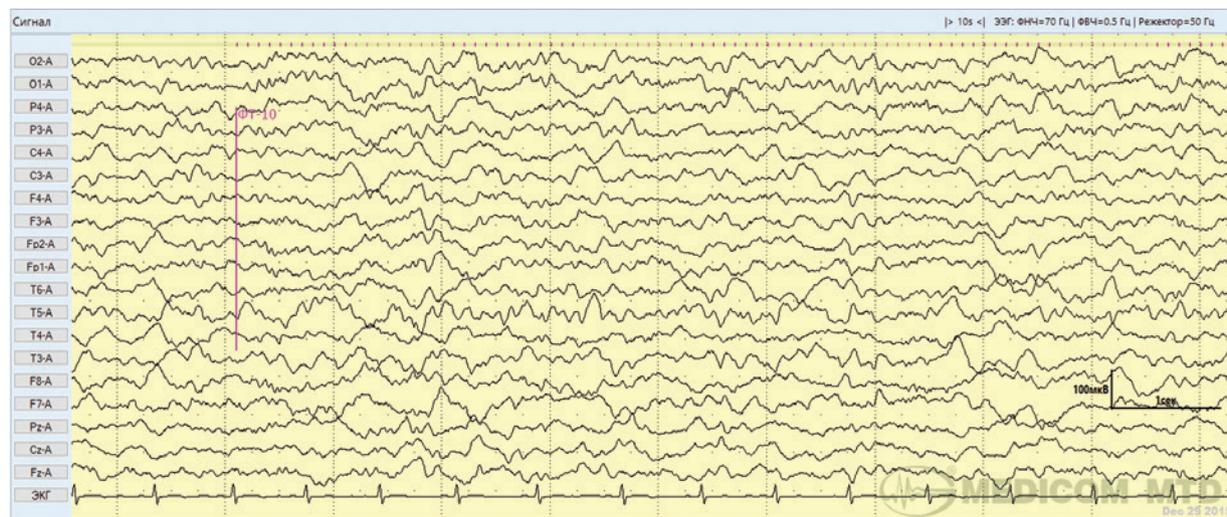


**Рис. 4.** Запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ) после введения бензодиазефина. Отмечается перестройка ЭЭГ-паттерна. На ЭЭГ регистрируется продолженное диффузное тета-замедление фоновой ритмики. Сохраняются одиночные дельта-волны

**Fig. 4.** Electroencephalogram recording after intravenous benzodiazepine administration. A change in the electroencephalographic pattern is noted. Continued diffuse theta slowdown of the background rhythm is recorded. Single delta waves are retained

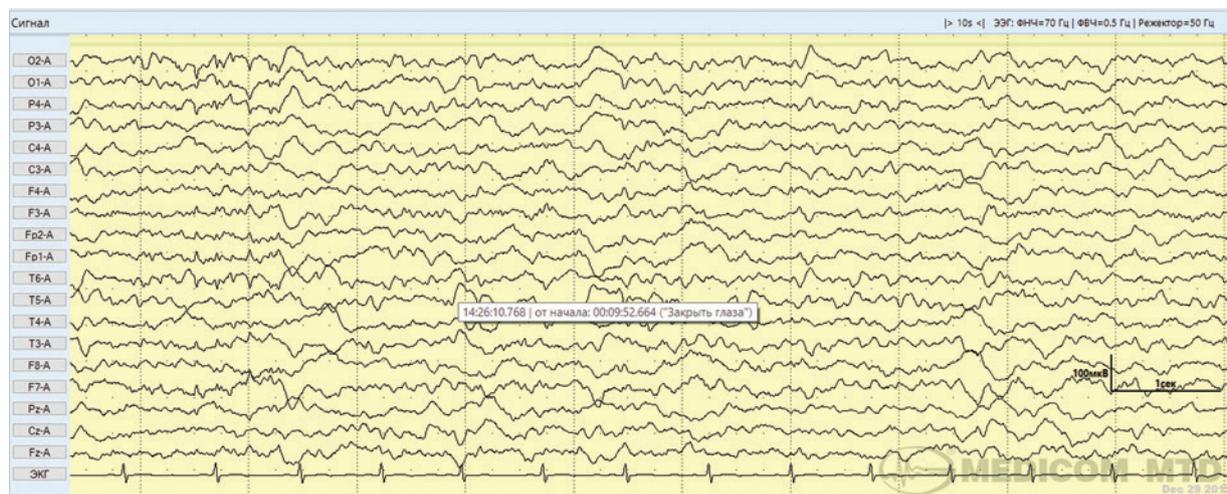
доминирующей частоты основной ритмики, восстановления коротких эпизодов основного коркового ритма с частотой 8–9 Гц в каудальных отделах, появления реакции усвоения ритма в возрастном диапазоне частот, лучше выраженной в левом полушарии (рис. 5). В записи регистрируется продолженное диффузное тета-замедление фоновой активности с регистрацией фрагментарного

основного коркового ритма. При предъявлении ритмической фотостимуляции с частотой 3 и 5 Гц зарегистрировано 2 коротких эпизода пробежек низкоамплитудной полиспайковой активности с преобладанием по правому полушарию. Также регистрировались единичные низкоамплитудные спайки, как изолированные, так и в виде коротких пробежек, с акцентом по задним отделам (рис. 6).



**Рис. 5.** На электроэнцефалограмме сохраняется продолженное диффузное тета-замедление фоновой ритмики, однако отмечается положительная динамика в виде увеличения доминирующих частот, появления фрагментов основного коркового ритма, появления слабой реакции усвоения ритма при ритмической фотостимуляции с частотой 10 Гц, лучше выраженной по левому полушарию

**Fig. 5.** Continued diffuse theta slowdown of the background rhythm is preserved. However, we can see positive dynamics: an increase in the dominant frequencies, the appearance of fragments of the main cortical rhythm, the appearance of a weak reaction of the assimilation of the rhythm during rhythmic photostimulation with a frequency of 10 Hz, better expressed in the left hemisphere



**Рис. 6.** На электроэнцефалограмме регистрировались одиночные короткие эпизоды низкоамплитудных спайков. Другие эпилептиформные паттерны не выявлены

**Fig. 6.** Single short episodes of low-amplitude spikes are recorded. No other epileptiform patterns were identified

Клинически отмечалась положительная динамика: девочка открывала глаз, осматривалась, была доступна контакту, выполняла простые команды («закрыть глаза», «пожать руку»). После достижения достаточного уровня сознания, мышечной силы и самостоятельного дыхания выполнены санация трахеобронхиального дерева, ротовой полости и экстубация, после чего произошла острая остановка дыхания. Через 30 с появился выраженный цианоз, сатурация динамически снижалась. Также отмечалось снижение частоты сердечных сокращений, минимальная брадикардия до 30 уд/мин. Экстренно введены миорелаксант и болюс пропофола. При попытке реинтубации после заведения ларингоскопа визуализировалось большое количество крупных сгустков крови. После повторной полноценной санации ротоглотки начата искусственная вентиляция легких с помощью аппарата на 100 % кислороде через лицевую маску, при стабилизации сатурации выполнена реинтубация. По данным эндоскопического исследования определяется большое количество сгустков крови в долевыми и сегментарных бронхах обоих легких. Выполнены санация трахеобронхиального дерева и глубокая тампонада обоих носовых ходов большим объемом гемостатической губки. При повторных санациях аспирируется большое количество кровяных сгустков и свежей темной крови. Продолжена седация (дормикум, пропофол), уровень которой постепенно снижался в течение суток. После полной отмены седации отмечалось восстановление сознания. Девочка выполняет команды, на вопросы отвечает. Вероятны зрительные галлюцинации.

Через 2 сут отрицательная динамика по гемодинамическим (потребность в симпатомиметиках возросла — норадrenalин 0,4 мкг/кг/мин, добавлен допамин (допамин) 5 мкг/кг/мин), респираторным показаниям (дыхание поверхностное, тахипноэ 38–40/мин), нарост неврологи-

ческий дефицит (пациентка сонливая, вялая, уровень сознания — глубокое оглушение, 12 баллов по шкале комы Глазго). ЭЭГ не проводилась. Возобновлена седация (дормикум, пропофол), переведена на искусственную вентиляцию легких.

Через сутки состояние очень тяжелое. Несмотря на проводимую терапию, прогрессировала полиорганная недостаточность, гемодинамические нарушения. Проводилась экстракорпоральная детоксикация с использованием колонки OXIRIX аппаратом Prisma Flex. На фоне проводимой терапии в течение 24 ч отмечалось дальнейшее прогрессирование полиорганной недостаточности и септического шока с последующим летальным исходом.

Таким образом, у пациентки с ОЛЛ на фоне получения специфической терапии при снижении уровня сознания на ЭЭГ выявлена флуктуирующая дельта-активность с включением островолновых компонентов низкого индекса, с формированием «зубчатых» дельта-волн. Данный паттерн неспецифичен, встречается при энцефалопатиях различной этиологии, в частности описан при генетических эпилептических энцефалопатиях [6]. Обращала на себя внимание эволюция паттерна по частоте с замедлением дельта-волн до 2 Гц, морфологии (появление одиночных «зубчатых» дельта-волн) и локализации (акцентуация по передним и задним отведениям). После введения препарата бензодиазепинового ряда произошла перестройка ЭЭГ-паттерна с полной редукцией эпилептиформной активности, что позволило расценить исходную ЭЭГ-картину как ЭС. Можно предположить, что угнетение сознания изначально было обусловлено ЭС, персистировавшим в течение 3-х суток (ЭЭГ выполнена на 3-и сутки). На фоне последующей противосудорожной терапии в течение суток отмечалась положительная динамика как клинически в виде

восстановления сознания, так и по данным ЭЭГ в виде редукции epileptiformных компонентов и интермиттирующей ритмической дельта-активности, а также появления эпизодического основного коркового альфа-ритма.

У пациентов онкогематологического профиля epileptические приступы, в том числе статусного течения, свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе в отношении жизни и выздоровления. Своевременная диагностика и купирование ЭС снижают риск развития эпилепсии и неврологического дефицита у онкологических пациентов в отсроченном периоде [4, 5]. «Золотым стандартом» диагностики симптоматического БЭС у больных без предшествующего epileptического анамнеза является видео-ЭЭГ-мониторинг. Однако ЭЭГ-паттерны БЭС крайне полиморфны и могут меняться в течение короткого промежутка времени [2, 8]. Поэтому в ряде случаев при регистрации низкоспецифичных паттернов на ЭЭГ

у пациентов без epileptического анамнеза диагностика БЭС может быть затруднена.

Длительное персистирование ЭС приводит к истощению энергетических резервов центральной нервной системы и, следовательно, появлению на ЭЭГ низкоспецифичных паттернов. Регистрация ЭЭГ на ранних сроках у пациентов в бессознательном состоянии повышает вероятность выявления специфических ЭЭГ-паттернов. При отсроченном ЭЭГ-исследовании при выявлении низкоспецифичных паттернов или низкого индекса epileptiformных компонентов необходимо проведение теста с применением антиэpileptического препарата (бензодиазепина). Перестройка ЭЭГ-паттерна и редукция epileptiformных компонентов является диагностически значимым критерием диагностики БЭС. Таким образом, в случаях возникновения нарушений сознания необходимо проведение ЭЭГ-исследования в кратчайшие сроки.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александров М.В., Александрова Т.В., Пovalюхина Е.С. Электроэнцефалографический мониторинг в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2018;10(3):81–90. [Aleksandrov M.V., Aleksandrova T.V., Povalyukhina E.S. Electroencephalographic monitoring in the intensive care unit. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 2018;10(3):81–90. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/mechnikov201810381-90.
2. Карлов В.А. Определение и классификация epileptического статуса (комментарии к докладу Комиссии Международной противоэpileptической лиги). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(9):32–6. [Karlov V.A. Definition and classification of status epilepticus (comments on the report of the Commission of the International Antiepileptic League). Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(9):32–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20161169232-36.
3. Карлов В.А. Судорожный и бессудорожный epileptический статус. Москва: МГМСУ, 2007. 81 с. [Karlov V.A. Convulsive and non-convulsive status epilepticus. Moscow: MGMSU, 2007. 81 p. (In Russ.)].
4. Gutierrez C., Chen M., Feng L., Tummala S. Non-convulsive seizures in the encephalopathic critically ill cancer patient does not necessarily portend a poor prognosis. J Int Care 2019;7:62. DOI: 10.1186/s40560-019-0414-0.
5. Hirsch L.J., La Roche S.M., Gaspard N. et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. J Clin Neurophysiol 2013;30:1–27. DOI: 10.1097/wnp.0b013e3182784729.
6. Korff Ch.M., Kelley K.R., Nordli Jr.D.R. Notched delta, phenotype, and Angelman syndrome. J Clin Neurophysiol 2005;22(4):238–43. DOI: 10.1097/01.wnp.0000167930.90824.0f.
7. Leitinger M., Beniczky S., Rohrer A. et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus – approach to clinical application. Epilepsy Behav 2015;49:158–63. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.05.007.
8. Sutter R., Kaplan P.W. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: Synopsis and comprehensive survey. Epilepsia 2012;53(Suppl 3):1–51.
9. Sutter R., Kaplan P.W. The neurophysiologic types of nonconvulsive status epilepticus: EEG patterns of different phenotypes. Epilepsia 2013;54(Suppl 6):23–7. DOI: 10.1111/epi.12269.
10. 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

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

**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:** 03.09.2021. **Принята к публикации:** 18.11.2021.

**Article submitted:** 03.09.2021. **Accepted for publication:** 18.11.2021.