

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

# ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Генетическая гетерогенность  
врожденных церебральных  
параличей и концепция  
нейтропного генома*

*Применение подхода  
DIR/Floortime в реабилитации  
детей с расстройством  
аутистического спектра*

*Применение Когитума при СДВГ  
у детей с субклинической  
эпилептиформной активностью  
на ЭЭГ*

*Исследование ЭЭГ в динамике  
у лиц, перенесших легкую  
форму COVID-19*

*Эпилепсия при митохондриальных  
заболеваниях*

ТОМ 17

№

4

2 0 2 2



<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 17  
№ 4  
2 0 2 2

**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* Н.А. Виленкина  
*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.  
2022. Том 17. № 4. 1–74.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022  
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083  
Отпечатано в типографии «Мэйл Текнолоджи», 105082, Москва, Переведеновский пер., 13, стр. 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 психоэмоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

**Холин Алексей Александрович**, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета 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)

**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. 17  
№ 4  
2022

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 N.A. Vilenkina**

**Designer E.V. Stepanova**

**Maker-up E.V. Stepanova**

**Subscription & Distribution Service:**

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

**Project Manager**

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

*The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information  
Technologies and Mass*

*Media (PI No. FS 77-22926 dated  
12 January 2006).*

**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.  
2022. Volume 17. № 4. 1–74.

© PH “ABV-Press”, 2022.

Pressa Rossii catalogue index:  
88083.

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

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)**

**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)**

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

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

### 1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

### 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

### 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

### 5. Резюме

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

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

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

### 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

### 7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

### 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

### 9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Общие положения:

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

**Материалы для публикации принимаются по адресу** [rjcn@epileptologist.ru](mailto:rjcn@epileptologist.ru) с обязательным указанием названия журнала.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*П.Л. Соколов, Н.В. Чебаненко, А.Г. Притыко, П.А. Романов*  
**Генетическая гетерогенность врожденных церебральных параличей и концепция нейротропного генома . . . . . 8**

*А.Б. Козлова, М.Б. Корсакова, Н.А. Архипова, П.А. Власов, А.Г. Меликян, Л.В. Шишкина, Е.Л. Машеров*  
**Исследование связи динамики интраоперационной ЭЭГ и ЭКоГ с возрастом, длительностью анамнеза и исходами хирургического лечения у детей с симптоматической эпилепсией . . . . . 24**

*Н.В. Романовский*  
**Динамика реабилитационной работы службы ранней помощи детям с расстройством аутистического спектра на основе подхода DIR/Floortime в Центре здоровья и развития им. Святителя Луки . . . . . 33**

*С.А. Гуляев*  
**Динамическое электроэнцефалографическое исследование лиц, перенесших легкую форму COVID-19 . . . . . 44**

*М.Ю. Бобылова*  
**Применение препарата Когитум при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей с субклинической эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме . . . . . 54**

### ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

*А.С. Котов, К.В. Фирсов*  
**Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях. Клиническая лекция . . . . . 63**

### КНИЖНОЕ ОБОЗРЕНИЕ

**Отзыв на учебник А.С. Петрухина, М.Ю. Бобыловой «Неврология и нейрохирургия» (в 2 томах; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023) . . . . . 71**

### СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

**Памяти Владимира Ильича Козьявкина (1947–2022) . . . . . 73**

## CONTENTS

### ORIGINAL REPORTS

- P.L. Sokolov, N.V. Chebanenko, A.G. Prityko, P.A. Romanov*  
**Genetic heterogeneity of congenital cerebral palsy and the concept of the neurotropic genome. . . . . 8**
- A.B. Kozlova, M.B. Korsakova, N.A. Arkhipova, P.A. Vlasov, A.G. Melikyan,  
L.V. Shishkina, E.L. Masherov*  
**The relation of changes in intraoperative EEG and ECoG with age, anamnesis duration  
and outcome of surgical treatment in children with symptomatic epilepsy . . . . . .24**
- N.V. Romanovskiy*  
**Dynamics of early rehabilitation care for children with autism spectrum disorder using  
the DIR/Floortime approach at St. Luke’s Center for Health and Development . . . . . .33**
- S.A. Gulyaev*  
**Dynamic electroencephalographic study of persons – mild COVID-19 convalescents . . . . . .44**
- M.Yu. Bobylova*  
**Cogitum in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder  
and subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram . . . . . .54**

### REVIEWS AND LECTURES

- A.S. Kotov, K.V. Firsov*  
**Epilepsy in mitochondrial diseases. Clinical lecture . . . . . .63**

### BOOK REVIEW

- A review of the textbook “Neurology and Neurosurgery” by A.S. Petrukhin, M.Yu. Bobylova  
(in 2 volumes; Moscow: GEOTAR-Media, 2023) . . . . . .71**

### OBITUARY

- In memory of Vladimir Ilyich Kozyavkin (1947–2022). . . . . .73**

# Генетическая гетерогенность врожденных церебральных параличей и концепция нейротропного генома

П.Л. Соколов<sup>1</sup>, Н.В. Чебаненко<sup>2</sup>, А.Г. Притыко<sup>1</sup>, П.А. Романов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;

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

**Контакты:** Павел Леонидович Соколов [psok.sci@gmail.com](mailto:psok.sci@gmail.com)

**Введение.** В настоящее время известно более 500 генов, в той или иной степени ассоциированных с развитием фенотипа врожденного церебрального паралича (ЦП). Объем накопленных данных требует упорядочения знаний о природе генного влияния на различные аспекты нейроонтогенеза.

**Цель исследования** – сравнение групп пациентов с фенотипом ЦП, сопровождающегося (ЦП+) и не сопровождающегося (ЦП–) эпилепсией, по спектру детерминант.

**Материалы и методы.** Исследовано 154 ребенка с фенотипом ЦП в возрасте от 1 до 17 лет. Мальчиков – 92, девочек – 62. Генетические мутации были подтверждены методами next generation sequencing (NGS) и трио по Сэнгеру при исследовании образцов венозной крови. Гены, в которых были выявлены аномалии, распределялись на группы детерминант по основным аспектам развития и функционирования центральной нервной системы. Всего было выделено 13 групп.

**Результаты.** В группе ЦП– превалировали детерминанты управления делением клетки, процессами нейроонтогенеза и функционированием цитоскелета (CMTR, NOG, CS) – 11 (61,1 %) случаев. В 4 (22,2 %) случаях были отмечены детерминанты клеточного обмена и транспорта через наружную клеточную мембрану. При анализе детерминант в группе пациентов ЦП+ практически в каждом 4-м случае (23,5 %) были отмечены детерминанты деления клетки, процессов нейроонтогенеза и функционирования цитоскелета (CMTR, NOG, CS). При этом число пациентов в группе 11 (CMTR – управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации) было существенно меньшим (4,4 %). Порядка 1/3 случаев – 42 (30,8 %) – распределились по детерминантам возбудимости нейрональной мембраны и передачи возбуждения. Тератогенез в группах ЦП– и ЦП+ объединяет присутствие генов, детерминирующих деление клетки, процессы нейроонтогенеза и функционирование цитоскелета. Интерес вызвали случаи формирования пороков развития головного мозга при аномалиях генов из группы так называемых каналопатий.

**Выводы.** Данные позволяют предположить различие патогенетических моделей ЦП+ и ЦП– вариантов ЦП. Их кардинальным отличием является наличие либо отсутствие генов, регулирующих возбудимость нейрональной мембраны.

**Ключевые слова:** церебральные параличи, эпилепсия, пороки развития головного мозга, патогенез, генетика

**Для цитирования:** Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Притыко А.Г., Романов П.А. Генетическая гетерогенность врожденных церебральных параличей и концепция нейротропного генома. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):8–23. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-8-23

## Genetic heterogeneity of congenital cerebral palsy and the concept of the neurotropic genome

P.L. Sokolov<sup>1</sup>, N.V. Chebanenko<sup>2</sup>, A.G. Prityko<sup>1</sup>, P.A. Romanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky, Department of Healthcare of Moscow; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

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

**Contacts:** Pavel Leonidovich Sokolov [psok.sci@gmail.com](mailto:psok.sci@gmail.com)

**Background.** Currently, more than 500 genes are known, in one degree or another associated with the development of the phenotype of congenital cerebral palsy (CP). The amount of accumulated data requires the sorting of the mechanisms of the influence of genes on brain development.

**Aim.** To compare the spectrum of determinants in groups of patients with CP, accompanied (CP+) and non-accompanied (CP-) by epilepsy.

**Materials and methods.** 154 children with a phenotype of cerebral palsy aged from 1 to 17 years old were investigated. Boys – 92, girls – 62. Genetic mutations were confirmed by the methods of next generation sequencing (NGS) in the study of venous blood samples. Genes with anomalies were distributed to the groups of determinants for the main aspects of the development and function of the brain. A total of 13 groups were created.

**Results.** In the CP- group, determinants of cell dividing, brain development and cytoskeleton were identified in 11 (61.1 %) cases. In 4 (22.2 %) cases, determinants of cell metabolism and external cell membrane transport were identified. In the CP+ group in 23.5 % of cases, determinants of cell division, brain development and cytoskeleton were revealed. The number of patients with anomalies of chromatin modifications, transcription and replication processes was significantly less (4.4 %). In 42 (30.8 %), the CP+ patients found determinants of excitability of the neuronal membrane and excitation transmission. In the cases of brain malformations in both CP- and CP+ groups determinants of cellular division, brain development and cytoskeleton were identified. Interest caused cases of brain malformations with anomalies of genes of the channelopathy.

**Conclusions.** Our data suggests the difference between pathogenetic models CP+ and CP-. The fundamental difference of them is the presence of genes regulating the excitability of the neuronal membrane in CP+ group.

**Keywords:** cerebral palsy, epilepsy, cerebral malformations, pathogenesis, genetics

**For citation:** Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Prityko A.G., Romanov P.A. Genetic heterogeneity of congenital cerebral palsy and the concept of the neurotropic genome. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(4):8–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-8-23

## Введение

В настоящее время мы являемся свидетелями интенсивного накопления информации по участию аномалий генома в формировании фенотипа тяжелых перинатальных поражений головного мозга с исходом в клиническую картину церебральных параличей (ЦП) [10, 12]. Широко анализируются различные механизмы формирования данного фенотипа [6, 9]. Выявлено множество генов, в той или иной степени ассоциированных с формированием фенотипа ЦП [17]. Если еще 2 года назад таких генов было выявлено порядка 500, то сейчас их насчитывается около 1000. Конечно, их детерминационная направленность крайне широка и многообразна [24].

Уже при первом знакомстве с реестром генов мы видим широту влияния детерминируемых ими признаков на все аспекты формирования и функционирования головного мозга. Тем не менее детальный анализ детерминант позволяет выделить 2 основных пути формирования фенотипа: прямой и опосредованный [1]. В 1-м случае детерминанта тем или иным путем формирует фенотипические проявления заболевания, во 2-м — это происходит опосредованно, через влияние на систему гемостаза и устойчивость мозга (в данном случае мозга плода) к гипоксии-ишемии [18]. Так, к опосредованному влиянию на формирование ЦП могут быть причастны гены эндотелиальной NO-синтазы 3 *eNOS3* (A-922G), ингибитора активатора плазминогена *PAI-1-675 G5/G4* и *G11053T* [19], фактора некроза опухоли альфа *TNFA* [8], основного транспортера глутамата *EAAT2* [22], интерлейкина 6 [4], апополипротеина E [13, 15].

Кроме того, имеются указания на ассоциированность с фенотипом ЦП генов, детерминирующих активность глиальных элементов. К примеру, как фактор риска развития ЦП в результате гипоксически-ишемического поражения мозга рассматриваются полиморфизмы в гене фактора транскрипции олигодендроцитов (*OLIG2*) [25].

Множество генов, ассоциированных с развитием фенотипа ЦП, и разнообразие механизмов их вовлечения в патогенез привели к развитию дискуссии о том, признавать ли ЦП случаи, развившиеся при несомненном участии генных механизмов. R.W. Lee и соавт., а также Y. Takezawa и соавт. полагают, что все эти случаи необходимо выделить в отдельную нозологическую группу [11, 26], тогда как A. McLennan и соавт. придерживаются противоположной точки зрения, согласно которой сепарация ЦП повредит прежде всего пациентам, усложнив в том числе и систему оказания им социальной помощи и поддержки [14].

Известно несколько попыток выделения направлений воздействия генома на формирование фенотипа ЦП по детерминируемым генами функциям. Так, G. McMichael и M.N. Vainbridge выделили группы ассоциированных генов по таким детерминантам, как аксональная навигация, белковые внутрисинаптические взаимодействия, непосредственно синаптическая передача [16].

Д.А. Чегодаев и соавт. в 2012 г. выявили не прямое влияние на формирование ЦП генов, обеспечивающих адекватность гемостаза [2].

Q. Zhu и соавт. на основе полноэкзомного секвенирования 10 детей (8 не связанных между собой лиц

и пары близнецов) с ЦП выделили 23 ассоциированных гена, воздействие которых осуществлялось по 3 направлениям: нарушению навигации аксонов, патологии синаптической передачи и расстройствам белок-белковых взаимодействий в синапсах [30].

Ассоциированные с фенотипом ЦП мутации могут как находиться в генах, уже известных своей связью с формированием фенотипа заболевания, так и формироваться *de novo*. Пути развития фенотипа ЦП при реализации патологии наследования могут быть различными.

**Цель исследования** – сравнение групп пациентов с фенотипом ЦП, сопровождающегося (ЦП+) и не сопровождающегося (ЦП–) эпилепсией, по спектру детерминант.

### Материалы и методы

Под наблюдением находился 491 ребенок с фенотипом ЦП в возрасте от 1 до 17 лет. Обследование включало оценку неврологического статуса, магнитно-резонансную томографию головного мозга и массовое параллельное секвенирование методом NGS и трио по Сэнгеру (пробанд и биологические родители). Патогенные варианты нуклеотидной последовательности были подтверждены у 154 (31,4 %) детей, из них мальчиков – 92, девочек – 62. Группа была разделена на подгруппы по признаку наличия в клинической картине заболевания эпилептического процесса: не страдающие эпилепсией (ЦП–) и страдающие эпилепсией (ЦП+). В группу ЦП– вошло 18 детей (8 девочек и 10 мальчиков), в группу ЦП+ – 140 (84 маль-

чика и 56 девочек). Диагностика типов эпилептических приступов, форм эпилепсии и эпилептических синдромов основывалась на классификации электроклинических синдромов и других форм эпилепсии, представленной Международной противоэпилептической лигой (ILAE), операционной классификации типов приступов 2017 г. и классификации эпилепсий 2017 г.

Для генетического исследования были взяты образцы венозной крови пациентов. Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов QIAGEN (США) в соответствии с протоколом производителя. Массовое параллельное секвенирование выполняли с использованием секвенатора Illumina NextSeq500. Обработку данных проводили по проприетарному алгоритму, включавшему выравнивание на референсную последовательность, коллинг и аннотацию вариантов. Определение клинической значимости вариантов выполняли с учетом рекомендаций «Руководства по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (редакция 2018, версия 2)» и соответствия фенотипа пациента признакам заболевания, связанного с геном, мутация в котором была обнаружена.

На основе данных анализа большого числа генов, в той или иной степени ассоциированных с формированием фенотипа врожденного ЦП, по доступным данным литературы, вся их совокупность была распределена на группы по принципу общности детерминант или отнесения их к основным аспектам функционирования центральной нервной системы. В итоге мы получили 13 детерминант (табл. 1).

Таблица 1. Группировка генов по принципу детерминируемых функций  
Table 1. Gene grouping by determinants

Группа генов Group of genes	Детерминанта Determinable features
GASM	Общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке General aspects of the regulation of cell metabolism
GSD	Регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления Regulation of processes, the disorder of which leads to the formation of storage diseases
RMF	Регуляция функции митохондрий Regulation of mitochondrial function
CT	Регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям (гипоксии, ишемии, экзогенной интоксикации и т.д.) Regulation of cell tolerance to external influences (hypoxia, ischemia, exogenous intoxication, etc)
CS	Регуляция образования и функционирования цитоскелета Regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton
NOG	Регуляция нейроонтогенеза (нейрональной миграции, спрутинга, синаптогенеза, миелинизации и апоптоза) Regulation of neuroontogenesis (neuronal migration, sprouting, synaptogenesis, myelination and apoptosis)
GC	Регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи) Regulation of intracellular transport and secretion (functioning of the Golgi complex) (GC)

Окончание табл. 1  
End of table 1

Группа генов Group of genes	Детерминанта Determinable features
ECM	Регуляция транспорта через наружную мембрану клетки Regulation of transport across the external membrane of the cell
ENM	Регуляция возбудимости нейрональной мембраны (функции ионных каналов) Regulation of the excitability of the neuronal membrane (function of ion channels)
RPS	Регуляция рибосомального белкового синтеза Regulation of ribosomal protein synthesis
NTS	Регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов Regulation of the exchange of neurotransmitters and the functioning of synapses
IOG	Регуляция иммунитета и онкогенеза Regulation of immunity and oncogenesis
CMTR	Управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации Control of chromatin modifications, transcription and replication processes

Гены, объединенные в группы GASM, GSD и RMF, определяют клеточный метаболизм; гены, объединенные в группы CS, NOG и CMTR, – процессы, связанные с нейроонтогенезом; гены, объединенные в группы ENM, RPS и NTS, – процессы внутриклеточной секреции и мембранного транспорта.

В случае многофункциональности (плейотропии) ген классифицировался по принципу наибольшего влияния на фенотип.

### Результаты

Гены, аномалии в которых были выявлены при обследовании пациентов, были распределены по группам детерминант (табл. 2–4).

В большинстве случаев (11 (61,1 %)) выявлялись аномалии в генах из групп, детерминирующих управление делением клетки, процессами нейроонтогенеза и функционированием цитоскелета (CMTR, NOG, CS).

**Таблица 2.** Гены с выявленными аномалиями и их распределение по группам детерминант у пациентов с церебральным параличом без эпилепсии

**Table 2.** Genes with identified abnormalities and their distribution by groups of determinants in patients with cerebral palsy without epilepsy

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
GSD	2	GLDC	1	Глициндекарбоксилаза Glycine decarboxylase
		MCOLN1	1	Катионный канал транзитного рецепторного потенциала Transient receptor potential cation channel
CS	3	TUBB4A	3	Тубулин Tubulin
NOG	4	LAMB1	3	Субъединица бета-1 ламинина Beta-1 subunit of laminin
		ARX	1	Регулятор транскрипции Transcription regulator
ECM	2	WDR81	1	Регулятор эндолизосомного переноса Endolysosomal transfer regulator
		SPAST	1	Спастин (член семейства белков AAA (АТФазы)) Spastin (AAA protein family (ATPases))

Окончание табл. 2  
End of table 2

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
NTS	2	<i>DDC</i>	1	Катализ декарбоксилирования L-3,4-дигидрокси-фенилаланина (ДОФА) до дофамина Catalysis of the decarboxylation of L-3,4-dihydroxyphenylalanine (DOFA) to dopamine
		<i>PRSS12</i>	1	Сериновая протеаза 12 Serin protease 12
IOG	1	<i>UBE4B</i>	1	Сборка мультиубиквитиновой цепи Assembly of the multi-ubiquitin chain
CMTR	4	<i>ARID1B</i>	1	Ремоделирование хроматина Chromatin remodelling
		<i>STAG2</i>	1	Разделение сестринских хроматид во время деления клетки Separation of chromatids
		<i>MECP2</i>	1	Метилирование ДНК RNA metilation
		<i>CENPJ</i>	1	Центромерный белок J Centromeric protein J
<i>Всего</i> <i>Total</i>	18	14	18	—

Таблица 3. Распределение по группам детерминант генов у пациентов с церебральным параличом, сопровождающимся эпилепсией  
Table 3. Distribution by groups of gene determinants in patients with cerebral palsy accompanied by epilepsy

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
GASM	6	<i>PHGDH</i>	2	Регуляция ранних этапов синтеза L-серина в клетках Regulation of early stages of L-serine synthesis in cells
		<i>AMT</i>	3	Аминотетилтрансфераза Aminomethyltransferase
		<i>ADSL</i>	1	Семейство лиаз 1. Регуляция пуринового обмена Liaz 1 family. Regulation of purine metabolism
GSD	12	<i>PAH</i>	1	Гидроксилирование фенилаланина до тирозина Hydroxylation of phenylalanine to tyrosine
		<i>PTS</i>	1	Тетрагидробиоптерин, также известный как ВН (4). Является важным кофактором и регулятором активности различных ферментов, включая ферменты, участвующие в биосинтезе серотонина и активности NO-синтазы. Мутации в этом гене приводят к гиперфенилаланинемии Tetrahydrobiopterin, also known as BH (4), is an essential cofactor and regulator of various enzyme activities, including enzymes involved in serotonin biosynthesis and NO synthase activity. Mutations in this gene result in hyperphenylalaninemia

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
		<i>PPT1</i>	2	Дефекты гена являются причиной инфантильного нейронального цероид-липофусциноза 1 (CLN1 или INCL) и нейронального цероидного липофусциноза 4 (CLN4) Defects in this gene are a cause of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis 1 (CLN1, or INCL) and neuronal ceroid lipofuscinosis 4 (CLN4)
		<i>SGSH</i>	1	Мутации в этом гене связаны с лизосомальной болезнью накопления, мукополисахаридозом IIIA Mutations in this gene are associated with the lysosomal storage disease mucopolysaccharidosis IIIA
		<i>ATP7B</i>	2	Мутации в этом гене связаны с болезнью Вильсона Mutations in this gene have been associated with Wilson disease
		<i>MUT</i>	1	Мутации в этом гене связаны с накоплением метилмалоната Mutations in this gene have been associated with accumulation of methyl malonate
		<i>PANK2</i>	1	Мутации в этом гене связаны с HARP-синдромом и нейродегенерацией, связанной с пантотенаткиназой (PKAN) Mutations in this gene are associated with HARP syndrome and pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)
		<i>MVK</i>	1	Пероксисомальная мевалонаткиназа. Мевалоновая ацидурия Peroxisomal mevalonate kinase. Mevalonic aciduria
		<i>GLDC</i>	2	Глициндекарбоксилаза. Некетоническая гиперглицинемия Glycine decarboxylase Nonketotic hyperglycinemia
RMF	8	<i>FASTKD2</i>	1	Мутации приводят к дефициту цитохром С-оксидазы Mutations lead to a deficiency of cytochrome C oxidase
		<i>NDUFS8</i>	3	Субъединица митохондриального НАДН: убихинон оксидоредуктаза, или комплекс I, мультимерный фермент дыхательной цепи, ответственный за окисление НАДН, восстановление убихинона и выброс протонов из митохондрий This gene encodes a subunit of mitochondrial NADH: ubiquinone oxidoreductase or Complex I, a multimeric enzyme of the respiratory chain responsible for NADH oxidation, ubiquinone reduction, and proton release from mitochondria
		<i>MT-CO1</i>	1	Заболевания, связанные с MT-CO1, включающие глухоту, несиндромную нейросенсорную, митохондриальную и генетическую рецидивирующую миоглобинурию Diseases associated with MT-CO1 include deafness, nonsyndromic sensorineural, mitochondrial and genetic recurrent myoglobinuria
		<i>DNA2</i>	1	Консервативная геликаза/нуклеаза, участвующая в поддержании стабильности митохондриальной и ядерной ДНК Conservative helicase/nuclease involved in maintaining the stability of mitochondrial and nuclear DNA
		<i>DHTKD1</i>	1	Компонент митохондриального белка, подобного комплексу 2-оксoglutarатдегидрогеназы, который участвует в путях деградации нескольких аминокислот, включая лизин A component of a mitochondrial protein like the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex that is involved in the degradation pathways of several amino acids, including lysine
		<i>RARS2</i>	1	Трансляция белков, кодируемых митохондриями Translation of proteins encoded by mitochondria

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
СТ	1	<i>PNKP</i>	1	Этот локус представляет собой ген, участвующий в репарации ДНК. В ответ на ионизирующее излучение или окислительное повреждение белок, кодируемый данным локусом, катализирует 5'-фосфорилирование и 3'-дефосфорилирование нуклеиновых кислот. Мутации в этом локусе были связаны с микроцефалией, судорогами и задержкой развития This locus represents a gene involved in DNA repair. In response to ionizing radiation or oxidative damage, the protein encoded by this locus catalyzes 5' phosphorylation and 3' dephosphorylation of nucleic acids. Mutations at this locus have been associated with microcephaly, seizures, and developmental delay
CS	18	<i>PCDH19</i>	1	Кальцийзависимый белок клеточной адгезии Calcium-dependent cell adhesion protein
		<i>CEP41</i>	1	Центросомный и связывающий микротрубочки белок Centrosomal and microtubule-binding protein
		<i>NEB</i>	2	Небулин. Белковый компонент цитоскелетного матрикса Nebulin. A protein component of the cytoskeletal matrix
		<i>SPTAN1</i>	1	Спектрин. Белок цитоскелета Spectrin. Cytoskeleton protein
		<i>LAMA2</i>	3	Мерозин. Структурный белок внешнего клеточного матрикса Merosin. Structural protein of the external cellular matrix
		<i>DYNC1H1</i>	2	Динеины – группа АТФаз, активируемых микротрубочками Dyneins are a group of ATPases activated by microtubules
		<i>SPEG</i>	2	Протеинкиназа. Регуляция активности цитоскелета Protein kinase. Regulation of cytoskeleton activity
		<i>FLNA</i>	3	Белок актиновой (микрофиламентной) группы Protein of the actin (microfilament) group
		<i>PAK1</i>	1	Серин-треонин протеинкиназа. Регулятор ремоделирования цитоскелета Serine-threonine protein kinase. Cytoskeleton remodeling regulator
		<i>TUBB4A</i>	2	Тубулин Tubulin
NOG	8	<i>USP9X</i>	3	Кальцийзависимый белок клеточной адгезии, который в первую очередь экспрессируется в головном мозге A calcium-dependent cell adhesion protein that is primarily expressed in the brain
		<i>CDKL5</i>	1	Сигнальный путь нейротрофического фактора мозга (BDNF) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) signaling pathway
		<i>WWOX</i>	1	Экспрессия кодируемого белка способна вызывать апоптоз Expression of the encoded protein is capable of inducing apoptosis
		<i>DHCR7</i>	1	7-дегидрохолестеринредуктаза 7-dehydrocholesterol reductase
		<i>RELN</i>	1	Рилин (гликопротеин). Регулятор нейрональной миграции Rilin (glycoprotein). Neuronal migration regulator.
		<i>DNM1L</i>	1	Регуляция апоптоза и программируемого некроза Regulation of apoptosis and programmed necrosis

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
GC	12	<i>REEP2</i>	1	Формирование и ремоделирование сети эндоплазматического ретикулума Required for endoplasmic reticulum network formation, shaping and remodeling
		<i>NPC1</i>	2	Внутриклеточный переносчик холестерина 1 Intracellular cholesterol transporter 1
		<i>RUFY2</i>	1	Эндосомальный транспорт Endosomal transport
		<i>MAN1B1</i>	1	Обрезка N-гликанов до Man5-6GlcNAc2 в пути деградации, связанной с эндоплазматическим ретикулумом Trimming N-glycans to Man5-6GlcNAc2 in the degradation pathway associated with the endoplasmic reticulum
		<i>DENND5A</i>	2	Белок Rab-6A – регулятор транспорта белка от комплекса Гольджи к эндоплазматическому ретикулуму и экзоцитоза вместе с микротрубочками Rab-6A is a protein, regulator of protein transport from the Golgi complex to the endoplasmic reticulum and exocytosis together with microtubules
		<i>KIF1A</i>	1	Кинезин – белок внутриклеточного транспорта Kinesin is an intracellular transport protein
		<i>5 PACS1</i>	1	Регулятор трансмембранного транспорта и функционирования комплекса Гольджи Regulator of transmembrane transport and functioning of the Golgi complex
		<i>ST3GAL5</i>	3	Ганглиозид GM3. Локализован в комплексе Гольджи Ganglioside GM3. Localized in the Golgi complex
ECM	6	<i>PIGA</i>	2	Этот ген кодирует белок, необходимый для синтеза N-ацетилглюкозаминилфосфатидилинозитола (GlcNAc-PI), первого промежуточного соединения в пути биосинтеза GPI-якоря Protein required for synthesis of N-acetylglucosaminyl phosphatidylinositol (GlcNAc-PI), the first intermediate in the biosynthetic pathway of GPI anchor
		<i>PIGG</i>	1	Белок в эндоплазматическом ретикулуме, участвует в переносе этаноламина фосфата Protein in the endoplasmic reticulum, involved in the transfer of ethanolamine phosphate
		<i>ABCB11</i>	1	Мембранный универсальный транспортирующий белок Membrane universal transport protein
		<i>GLUT 1 (синоним SLC2A1)</i>	2	Переносчик глюкозы в гематоэнцефалическом барьере The glucose transporter in the blood-brain barrier
ENM	27	<i>KCNC1</i>	1	Калиевый канал KCNC1 Potassium voltage-gated channel subfamily c member 1
		<i>KCNT1</i>	1	Субъединица натрий-активируемого калиевого канала Sodium-activated potassium channel subunit
		<i>CACNA1A</i>	1	Кальциевый канал Calcium channel

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
		<i>HCN1</i>	2	Калиевый канал Potassium channel
		<i>KCNQ2</i>	3	Калий-потенциалзависимый канал. Подсемейство Q. Член 2 Potassium voltage-gated channel. Subfamily Q. Member 2
		<i>SCN4A</i>	1	Альфа-субъединица 4 натриевого канала Sodium voltage-gated channel alpha subunit 4
		<i>SCN2A</i>	4	Альфа-субъединица 2 натриевого канала Sodium voltage-gated channel alpha subunit 2
		<i>SCN1A</i>	6	Альфа-субъединица 1 натриевого потенциалзависимого канала Alpha subunit 1 of the sodium voltage-gated channel
		<i>SCN8A</i>	1	Альфа-субъединица 8 натриевого канала Sodium voltage-gated channel alpha subunit 8
		<i>SCN3A</i>	1	Альфа-субъединица 3 натриевого канала Sodium voltage-gated channel alpha subunit 3
		<i>TRPM6</i>	1	Обеспечение транспорта и гомеостаза магния. Мутации связаны с гипомагнемией и вторичной гипокальциемией Providing transport and homeostasis of magnesium. Mutations are associated with hypomagnesemia and secondary hypocalcemia
		<i>ATP1A3</i>	4	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФазы α3-субъединица Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase α3-subunit
		<i>KCNA1</i>	1	Калиевый канал Potassium channel
RPS	1	<i>HCFC1</i>	1	Ядерный корегулятор транскрипции Nuclear transcription co-regulator
NTS	14	<i>GRIN2A</i>	2	Глутаматный ионотропный рецептор, субъединица типа NMDA 2A Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A
		<i>SLC25A22</i>	2	Митохондриальный носитель глутамата 1. Мутации в этом гене связаны с ранней детской эпилептической энцефалопатией Mitochondrial glutamate carrier 1. Mutations in this gene are associated with early infantile epileptic encephalopathy
		<i>STX1B</i>	1	Белок, кодируемый этим геном, принадлежит к семейству белков, которые, как считается, играют роль в экзоцитозе синаптических везикул The protein encoded by this gene belongs to a family of proteins thought to play a role in the exocytosis of synaptic vesicles
		<i>OFD1</i>	1	Участствует в биогенезе ресничек, передающих информацию, важную для развития и тканевого гомеостаза Participates in the biogenesis of cilia, which transmit information important for development and tissue homeostasis
		<i>CPA6</i>	2	Селективный биосинтез нейроэндокринных пептидов Selective biosynthesis of neuroendocrine peptides
		<i>GABRG2</i>	1	ГАМК-рецептор GABA receptor

Продолжение табл. 3  
Continuation of table 3

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
		<i>GABRD</i>	1	ГАМК-рецептор GABA receptor
		<i>GABRB3</i>	1	ГАМК-рецептор GABA receptor
		<i>GABRA1</i>	1	ГАМК-рецептор GABA receptor
		<i>SYNGAP1</i>	1	Белок, активирующий синаптическую Ras ГТФазу 1 Protein activating synaptic Ras GTPase 1
		<i>STXBP1</i>	1	Синтаксин-связывающий белок. Регуляция обмена нейротрансмиттеров Syntaxin-binding protein. Regulation of neurotransmitter metabolism
IOG	3	<i>VHL</i>	1	Фактор супрессии опухолей Tumor suppression factor
		<i>TSC2</i>	1	Фактор супрессии опухолей Tumor suppression factor
		<i>PRF1</i>	1	Компонент С9, важный для иммунитета Component C9 that is important in immunity
CMTR	20	<i>NIPBL</i>	1	Гомологичен семейству хромосомных адгеринов, играющих широкую роль в сцеплении сестринских хроматид, конденсации хромосом и репарации ДНК Homologous to the family of chromosomal adherins, which play a wide role in the cohesion of sister chromatids, chromosome condensation and DNA repair
		<i>TSEN54</i>	1	Субъединица 54 эндонуклеазы сплайсинга TRNA TRNA splicing endonuclease subunit 54
		<i>KDM6A</i>	1	Кодируемый белок этого гена содержит JmjC-домен и катализирует деметилирование три-/диметилированного гистона H3 The encoded protein of this gene contains a JmjC-domain and catalyzes the demethylation of tri/dimethylated histone H3
		<i>ARID1B</i>	2	Компонент комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF Component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex
		<i>CHD2</i>	1	Модификатор организации хроматина Chromatin organization modifier
		<i>CHD1</i>	1	ДНК-связывающий белок 1 хромодомена геликазы DNA-binding protein 1 of the helicase chromodomain
		<i>ATRX</i>	1	Ремоделирование хроматина SWI/SNF Chromatin remodeling SWI/SNF
		<i>ARX</i>	1	Гомеобоксодержащий ген, экспрессируется в процессе развития Homeobox-containing gene expressed during development
<i>FMRP</i>	1	Белок FMRP – регулятор процессинга мРНК в нейронах Protein FMRP is a regulator of mRNA processing in neurons		

Окончание табл. 3  
End of table 3

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Number of patients with anomalies	Детерминируемый признак Determinable feature
		<i>TAF4B</i>	1	ТАТА-связывающий белок (ТВР) и ТВР-ассоциированные факторы (ТАФ), участвуют в образовании белкового комплекса ТFIID, который играет роль в инициации транскрипции генов TATA-binding protein (TBP) and TBP-associated factors (TAF) are involved in the formation of the TFIID protein complex, which is involved in the initiation of gene transcription
		<i>MYB</i>	1	Белок с 3 ДНК-связывающими доменами, регулятор транскрипции Protein with three DNA-binding domains is a transcription regulator
		<i>PURA</i>	1	ДНК-связывающий белок. Участвует в контроле репликации и транскрипции ДНК DNA binding protein. Participates in the control of DNA replication and transcription
		<i>IARS</i>	2	Плазматическая изолейцин-тРНК синтетаза. Транскрипционный фактор Plasma isoleucine-tRNA synthetase. Transcription factor
		<i>ATN1</i>	1	Атрофин. Корепрессор транскрипции Atrophin. Co-repressor of transcription
		<i>PPP3CA</i>	1	Серин/треонин-альфа-изоформа каталитической субъединицы протеинфосфатазы 2В (Р Р2ВА). Связывание ионов кальция Serine/threonine is the alpha isoform of the catalytic subunit of protein phosphatase 2B (P P2BA). Binding of calcium ions
		<i>KMT2D</i>	2	Гистон-метилтрансфераза. Регулятор транскрипции генов Histone methyltransferase. Gene transcription regulator
		<i>NSD1</i>	1	Основной и бифункциональный фактор транскрипции Main and bifunctional transcription factor

Таблица 4. Распределение случаев церебрального паралича с эпилепсией и без нее по группам детерминант

Table 4. Distribution of cases of cerebral palsy with and without epilepsy by groups of determinants

Группа детерминант Determinant group	Пациенты с церебральным параличом без эпилепсии (n = 18) Patients with cerebral palsy without epilepsy (n = 18)		Пациенты с церебральным параличом с эпилепсией (n = 136) Patients with cerebral palsy accompanied by epilepsy (n = 136)	
	n	%	n	%
GASM	0	0	6	4,4
GSD	2	11,1	12	8,8
RMF	0	0	8	5,8
CT	0	0	1	0,7
CS	3	16,7	18	13,2
NOG	4	22,2	8	5,8
GC	0	0	11	8,0

Окончание табл. 4  
End of table 4

Группа детерминант Determinant group	Пациенты с церебральным параличом без эпилепсии (n = 18) Patients with cerebral palsy without epilepsy (n = 18)		Пациенты с церебральным параличом с эпилепсией (n = 136) Patients with cerebral palsy accompanied by epilepsy (n = 136)	
	n	%	n	%
ECM	2	11,1	6	4,4
ENM	0	0	28	20,5
RPS	0	0	1	0,7
NTS	2	11,1	14	10,3
IOG	1	5,5	3	2,2
CMTR	4	22,2	20	14,7

Таблица 5. Представленность генных детерминант у пациентов с церебральным параличом, имеющих и не имеющих пороки развития головного мозга

Table 5. Gene determinants in cerebral palsy patients with and without cerebral malformations

Группа генов Group of genes	Пациенты с церебральным параличом, сопровождающимся эпилепсией, и пороками развития мозга (n = 136) Patients with cerebral palsy accompanied by epilepsy, and cerebral malformations (n = 136)		Пациенты с церебральным параличом без эпилепсии и пороков развития мозга (n = 18) Patients with cerebral palsy without epilepsy and cerebral malformations (n = 18)	
	n	%	n	%
GASM	0	0	0	0
GSD	1	0,7	1	5,6
RMF	1	0,7	0	0
CN	0	0	0	0
CS	11	8,0	1	5,6
NOG	6	4,4	2	11,1
GC	3	2,1	0	0
ECM	2	1,4	1	5,6
ENM	9	6,6	0	0
RPS	0	0	0	0
NTS	0	0	0	0
IOG	1	0,7	1	5,6
CMTR	17	12,5	4	22,2
Всего Total	51	37,5	10	55,6

При анализе детерминант в группе пациентов с эпилепсией ассоциации с генами групп, детерминирующих деление клетки, процессы нейроонтогенеза и функционирование цитоскелета (CMTR, NOG, CS), были

отмечены практически в каждом 4-м случае (23,5 %). При этом случаи заболевания присутствовали во всех группах.

Порядка 1/3 пациентов – 42 (30,8 %) – распределились по группам ENM и NTS – детерминантам

возбудимости нейрональной мембраны и передачи возбуждения через синаптические структуры.

Тератогенез в группе ЦП– ассоциировался чаще с генами групп, детерминирующих деление клетки, процессы нейроонтогенеза и функционирование цитоскелета (CMTR, NOG, CS), – 7 (38,8 %) случаев (табл. 5).

В группе ЦП+ гены этих групп были ассоциированы с тератогенезом в 37 (27,2 %) случаях.

В существенно меньшей степени, как и при изучении ЦП, не сопровождавшихся эпилепсией, случаи заболевания были представлены в группах, имеющих отношение к регуляции клеточного обмена: GSD (регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления), RPS (регуляция белкового синтеза на рибосомах), GASM (общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке); по 1 случаю было в группах СТ (регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям) и RMF (регуляция функции митохондрий). Три случая были представлены в группе IOG (регуляция иммунитета и онкогенеза).

Таким образом, тератогенез в группах пациентов, не страдающих и страдающих эпилепсией, объединяет присутствие детерминант, имеющих отношение к нейроонтогенезу: CS, NOG и CMTR.

Отличительной особенностью пациентов с эпилепсией было наблюдавшееся доминирование случаев тератогенеза в группах ENM (регуляция возбудимости нейрональной мембраны) и NTS (регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов), обеспечивающих возбудимость нейронов и проведение возбуждения между ними.

### Обсуждение

Анализ ассоциированности генов с развитием фенотипа заболевания ЦП– и ЦП+ показал задействованность в большом числе случаев детерминант, имеющих отношение к нейроонтогенезу (CS, NOG, CMTR). Поскольку клиническая картина ЦП является отражением грубого нарушения функции центральной нервной системы, мы провели анализ ассоциаций генов различных групп с тератогенезом. Вполне ожидаемым было присутствие у пациентов со структурными изменениями в мозговой ткани детерминант, имеющих отношение к пренатальному развитию мозга: CS, NOG и CMTR.

В анализе тератогенеза группы ЦП+ мы использовали 3 основных показателя: наличие структурных изменений в головном мозге (без попыток определить их природу), наличие собственно пороков развития центральной нервной системы и наличие пороков развития внутренних органов. Сопоставление структурных аномалий в головном мозге (включая пороки) и пороков развития внутренних органов позволило нам делать выводы о специфичности влияния генных нарушений именно на онтогенез центральной нервной системы.

В наибольшей степени случаи со структурными изменениями в головном мозге были представлены в группе CMTR (детерминанта процессов клеточного деления). При этом имеющиеся аномалии строения были классифицированы как пороки развития центральной нервной системы лишь практически в каждом 5-м случае, тогда как пороки развития внутренних органов присутствовали во всех случаях, что указывает на наличие однозначной связи между тератогенезом во внутренних органах и образованием структурных аномалий в мозге. Таким образом, мы обоснованно можем считать структурные аномалии головного мозга у пациентов данной группы следствием тератогенеза и не искать причину их возникновения в воздействии внешнесредовых патогенетических факторов.

Также мы можем полагать, что детерминанты данной группы, имея определенный тератогенный потенциал, распространяют его на нейроонтогенез в меньшей степени, чем на онтогенез внутренних органов, в результате чего изменения в мозге не принимают форму «признанных» и описанных пороков его развития, оставаясь в границах «просто» структурных аномалий. Все это выглядит довольно странно с учетом того, что мы имеем дело с детерминантой процессов деления клетки: модификации хроматина, транскрипции и трансляции, нарушения которых ожидаемо должны были привести к распространенному тератогенезу независимо от локализации, функции и онто-филогенетической принадлежности к той или иной закладке (происхождению из того или иного зародышевого листка).

Вполне ожидаемо проявила себя в оценке тератогенеза и детерминанта образования и функционирования цитоскелета (CS) – 13 случаев аномалий структуры головного мозга, из которых 10 признаны описанными ранее пороками развития. В 10 случаях описанные изменения сопровождались пороками развития внутренних органов. Таким образом, ассоциированность с тератогенезом в отношении внутренних органов была аналогичной ассоциированности с формированием пороков развития головного мозга. При этом в группе детерминант цитоскелета по частоте встречаемости в нашем материале превалировали гены тубулина, тогда как связь с геном актина была выявлена нами только в 1 случае.

Тем не менее в литературе можно найти указания на ассоциированность генов актиновой группы с фенотипическими расстройствами, в том числе с тератогенезом. Так, есть указания на ассоциированность гена *ACTG1* актина гамма 1 с микроцефалией. Почти все пациенты с мутациями *ACTG1* и около 60 % пациентов с мутациями *ACTB* имели некоторую степень пахигиирии с переднезадним градиентом тяжести и, редко, лиссэнцефалию или нейрональную гетеротопию (т.е. проявления расстройств нейрональной миграции), отсутствие мозолистого тела и гипоплазию червя мозжечка, а также колобому [3].

Наряду с пороками развития головного мозга отмечались проявления умственной отсталости и эпилептического процесса, при этом в части случаев они сочетались с поражениями опорно-двигательного аппарата: уменьшением мышечной массы плечевого пояса и прогрессирующей тугоподвижностью в суставах, проявлениями врожденного артрогриппоза. Умственная отсталость и эпилепсия различались по степени тяжести и в значительной степени коррелировали с аномалиями центральной нервной системы [21].

Кроме того, что особенно важно в нашем обсуждении, для цереброфронтально-лицевого синдрома Барайцера–Винтера характерны и проявления тератогенеза внутренних органов: сердца, почек, а также костно-мышечной системы [5, 23, 28].

Все вышеперечисленное делает абсолютно адекватным объединение детерминантной группы генов по признаку регуляции образования и функционирования цитоскелета. Ассоциированность генов групп как тубулина, так и актина в тератогенезе на организменном уровне определяется, видимо, тем, что и тубулин, и актиновые белки формируют элементы клеточного каркаса: первый – микротрубочки, вторые – микрофиламенты. Кроме того, и те, и другие участвуют в формировании митотического веретена (веретена деления), причем микротрубочки формируют собственно веретено, а актиновые микрофиламенты – контрактильное кольцо [7].

Кроме того, известна роль актиновых белков в формировании филоподий, играющих большую роль в процессе ориентации аксона при спрутинге. Именно актиновые структуры, радиально расположенные на кончике аксона, являются местом фиксации рецепторов, обеспечивающих хемотаксис.

Конечно, в такой ситуации понятен интерес к участию в расстройствах нейроонтогенеза генов, детерминирующих белки промежуточных волокон: цитокератины, десмин, виментин, кислый фибриллярный гликопротеин и нейрофиламент. К сожалению, среди ассоциированных генов в наших исследованиях мы не обнаружили гены, детерминирующие синтез этих белков.

Таким образом, мы имеем основания полагать, что тератогенез во многом определяется правильной организацией цитоскелета, а также формированием и функционированием веретена деления (митотического веретена).

При изучении группы пациентов, страдающих эпилепсией, довольно неожиданными для нас явились ассоциации с тератогенезом генов, детерминирующих возбуждение нейрональной мембраны. В 13 случаях присутствия этих детерминант были выявлены структурные изменения в головном мозге, не классифицированные как пороки его развития, в 9 – пороки развития головного мозга и в 10 – пороки развития внутренних органов. Участие данных детерминант в нарушении

нейроонтогенеза было не вполне ожидаемым, а ассоциированность с тератогенезом во внутренних органах указывает на общность функционирования одиночных ионных каналов в онтогенезе с тератогенезом на организменном уровне.

Роль одиночных ионных каналов в функционировании любых клеточных структур любой ткани и любого органа огромна. Они имеют общеорганизменное значение как механизм реактивности и адаптивности (известны каналы, реагирующие на изменение потенциала, рецепторуправляемые, одно- и многоионные, активные и пассивные (каналы утечки)). В настоящее время описано более 240 видов ионных каналов, и их изучение уже сформировалось в отдельное направление клеточной физиологии. Все более расширяются представления клиницистов о каналопатиях [20, 27, 29] – они описаны среди патологических состояний почек, вариантов гипогликемии новорожденных, наследственных разновидностей остеопетроза, при сердечных аритмиях, миотонических расстройствах (врожденной парамиотонии Эйленбурга). С учетом тотальной распространенности ионных каналов (точнее, обязательности их присутствия в мембране каждой живой клетки) вопрос об ассоциации каналопатий с тератогенезом становится не столь фантастическим, однако более 240 каналов означает более 240 белков и более 240 генов. В такой ситуации ассоциированность с тератогенезом, более того – на организменном уровне, – генов, детерминирующих ионные каналы только лишь в мембране нейрона, вызывает массу вопросов, на которые мы пока, к сожалению, ответить не можем. Или, в качестве предположения, можем думать, что возбудимость мембраны является настолько мощным физиолого-цитологическим фактором, что ее нарушения в процессе онтогенеза общего, а не только нейроонтогенеза, приводят к тератогенезу на организменном уровне. Данный механизм может реализовываться на самых ранних этапах онтогенеза с эффектом лавинообразного нарастания в процессе развития изначально дефектной по признаку состоятельности ионных каналов клеточной массы.

Таким образом, мы уже можем сформировать 2 патогенетические модели грубых врожденных поражений центральной нервной системы, имеющие в исходе фенотип ЦП: модель ЦП с эпилепсией и модель ЦП без эпилепсии. Признаком, кардинально различающим эти модели, является присутствие в детерминантных группах генов, регулирующих возбудимость нейрональной мембраны (*SCN1A*, *SCN1A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *KCNQ2*, *KCNT1*, *KDM6A*, *HCN1*, *KCNC1* и др.). Таким образом, ЦП с эпилепсией и ЦП без эпилепсии – заболевания, обособленные патогенетически, имеющие во многом различную природу.

Доказательством тому является не только участие генов каналопатий в формировании эпилептического

процесса. Наоборот, различие заболеваний только по данному признаку сделало бы картину слишком упрощенной, предполагая, что если в группу детерминант ЦП входят гены каналопатий, формируется ЦП с эпилепсией, а если не входят – ЦП без эпилепсии. Но это было бы слишком просто. Осложняет картину ассоциированность генов каналопатий с тератогенезом в центральной нервной системе, и еще более осложняет ее ассоциированность генов каналопатий с тератогенезом общим, на уровне органогенеза.

За счет каких механизмов осуществляется влияние генов каналопатий на общий органогенез, мы сейчас предположить не можем, но именно данный феномен показывает, что эти 2 модели – ЦП без эпилепсии и ЦП с эпилепсией – имеют кардинально различающийся патогенез на уровне патологии генома.

Таким образом, мы имеем все основания подвергнуть сомнению устоявшуюся формулу, согласно которой эпилепсия при ЦП есть следствие органического поражения мозга, предоставив основания (хотя бы и начального уровня), указывающие на возможность иного механизма: либо ЦП и эпилепсия в данной группе патогенетически ассоциированы, либо в данном случае ЦП является следствием, но не самой эпилепсии, а аномалии генов, детерминирующих формирование каналопатий.

В группе ЦП– из групп генов, детерминирующих возбудимость нейрональной мембраны и передачу возбуждения (ENM и NTS), была замечена только одна – NTS, и только в единичном случае. Это позволяет нам, даже с учетом разницы в объемах групп, предположить различия в патогенезе ЦП– и ЦП+ подгрупп врожденных ЦП. Фенотип при этом определяется набором детерминант: в патогенезе ЦП– и ЦП+ доминируют детерминанты, имеющие отношение к нейроонтогенезу (CS, NOG и SMTR), однако в случае ЦП+ они

дополняются детерминантами возбудимости нейрональной мембраны и синаптической передачи, что определяет патогенетическое и клиническое своеобразие врожденных ЦП, сопровождающихся эпилептическим процессом.

### Выводы

Анализ данных по генетическим аспектам патогенеза тяжелых перинатальных поражений головного мозга с исходом в фенотип врожденного ЦП позволил сформулировать концепцию нейротропного генома:

1. Формирование фенотипа перинатальных поражений головного мозга может происходить под влиянием генетических нарушений.
2. Влияние на формирование перинатальных поражений головного мозга может происходить двояко: а) путем прямого влияния генома на формирование головного мозга; б) путем опосредованного влияния генома (например, через генетически детерминированные расстройства гемостаза с развитием интракраниальных геморрагий).
3. Существует множество генов, ассоциированных с развитием фенотипа перинатального поражения головного мозга. По механизмам влияния детерминируемых ими признаков данные гены можно разделить на 13 групп (см. классификацию групп генов).
4. Различные варианты нарушения генного влияния могут приводить к развитию как синдромальной патологии, так и несиндромальных форм перинатального поражения головного мозга.
5. Развитие перинатального поражения головного мозга с исходом в детский ЦП представляет собой неспецифический эффект нарушения генного влияния на нейроонтогенез и/или состояние плода в процессе родов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Зыков В.П. и др. Врожденные церебральные параличи: генетическая природа и нозологическая целостность. Русский журнал детской неврологии 2020;15(3–4):65–77. DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
2. Sokolov P.I., Chebanenko N.V., Zikov V.P. et al. Congenital cerebral palsy: genetic cause and nosological integrity. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(3–4):65–77. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-3-4-65-77
3. Chegodayev D.A., Lvova O.A., Baranov D.A. Генетические аспекты патогенеза детского церебрального паралича. Системная интеграция в здравоохранении 2012;3(17):52–60. Chegodayev D.A., Lvova O.A., Baranov D.A. Genetic aspects of the pathogenesis of cerebral palsy. Sistemnaya integratsiya v zdравookhraneniі = System Integration in Healthcare 2012;3(17):52–60. (In Russ.)
3. Baraitser M., Winter R.M. Iris coloboma, ptosis, hypertelorism, and mental retardation: a new syndrome. J Med Genet 1988;25(1):41–3. DOI: 10.1136/jmg.25.1.41
4. Bi D., Chen M., Zhang X. et al. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. Neuroinflammation 2014;11:100. DOI: 10.1186/1742-2094-11-100
5. Chacon-Camacho O.F., Barragán-Arévalo T., Villarroel C.E. et al. Previously undescribed phenotypic findings and novel *ACTG1* gene pathogenic variants in Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome. Eur J Med Genet 2020;63(5):103877. DOI: 10.1016/j.ejmg.2020.103877
6. Fong C.Y.I., Mumford A.D., Likeman M.J., Jardine F.E. Cerebral palsy in siblings caused by compound heterozygous mutations in the gene encoding protein C. Dev Med Child Neurol 2010;52(5):489–93. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2010.03618.x

7. Garduno-Robles A., Alata M., Piazza V. et al. MRI Features in a Rat Model of H-ABC Tubulinopathy. *Front Neurosci* 2020;14:555. DOI: 10.3389/fnins.2020.00555
8. Hou R., Ren X., Wang J., Guan X. TNF- $\alpha$  and MTHFR polymorphisms associated with cerebral palsy in chinese infants. *Mol Neurobiol* 2016;53(10):6653–8. DOI:10.1007/s12035-015-9566-7
9. Hyde T.M., Lipska B.K., Ali T. et al. Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. *J Neurosci* 2011;31:11088–95. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1234-11.2011
10. Kakinuma N., Zhu Y., Wang Y. et al. Kank proteins: structure, functions and diseases. *Cell Mol Life Sci* 2009;66:2651–9. DOI: 10.1007/s00018-009-0038-y
11. Lee R.W., Poretti A., Cohen J.S. et al. A diagnostic approach for cerebral palsy in the genomic era. *Neuromolecular Med* 2014;16(4):821–44. DOI: 10.1007/s12017-014-8331-9
12. Lerer I., Sagi M., Meiner V. et al. Deletion of the *ANKRD15* gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. *Hum Mol Genet* 2005;14:3911–20. DOI:10.1093/hmg/ddi415
13. Lien E., Andersen G., Bao Y. et al. Genes determining the severity of cerebral palsy: the role of single nucleotide polymorphisms on the amount and structure of apolipoprotein E. *Acta Paediatr* 2015;104(7):701–6. DOI: 10.1111/apa.1298346
14. MacLennan A.H., Lewis S., Moreno-De-Luca A. et al. Genetic or other causation should not change the clinical diagnosis of cerebral palsy. *J Child Neurol* 2019;34(8):472–6. DOI: 10.1177/0883073819840449
15. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(15):5644–51. DOI: 10.1172/JCI28632
16. McMichael G., Bainbridge M.N., Haan E. et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. *Mol Psychiatry* 2015;20(2):176–82. DOI: 10.1038/mp.2014.189
17. Moreno-De-Luca A., Ledbetter D.H., Martin C.L. Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol* 2012;11(3):283–92. DOI: 10.1016/s1474-4422(11)70287-3
18. Mutch L., Alberman E., Hagberg B. et al. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol* 1992;34(6):547–51. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1992.tb11479.x
19. Nelson K.B., Dambrosia J.M., Iovannisci D.M. Genetic polymorphisms and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57(4):494–9. DOI:10.1203/01.PDR.0000156477.00386.E7.
20. Park J., Koko M., Hedrich U.B.S. et al. *KCNC1*-related disorders: new de novo variants expand the phenotypic spectrum. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6(7):1319–26. DOI: 10.1002/acn3.50799
21. Poirier K., Martinovic J., Laquerrière A. et al. Rare *ACTG1* variants in fetal microlissencephaly. *Eur J Med Genet* 2015;58(8):416–8. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.06.006
22. Rajatileka S., Odd D., Robinson M.T. et al. Variants of the EAAT2 glutamate transporter gene promoter are associated with cerebral palsy in preterm infants. *Mol Neurobiol* 2018;55(3):2013–24. DOI: 10.1007/s12035-017-0462-1
23. Riviere J.-B., van Bon B. W. M., Hoischen A. et al. *De novo* mutations in the actin genes *ACTB* and *ACTG1* cause Baraitser–Winter syndrome. *Nat Genet* 2012;44(4):440–4, S1–2. DOI: 10.1038/ng.1091
24. Rosello M., Caro-Llopis A., Orellana C. et al. Hidden etiology of cerebral palsy: genetic and clinical heterogeneity and efficient diagnosis by next-generation sequencing. *Pediatr Res* 2020;11. DOI: 10.1038/s41390-020-01250-3
25. Sun L., Xia L., Wang M. et al. Variants of the *OLIG2* gene are associated with cerebral palsy in chinese han infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Neuromolecular Med* 2019;21(1):75–84. DOI:10.1007/s12017-018-8510-1
26. Takezawa Y., Kikuchi A., Haginoya K., Kure S. Reply to: A genomic cause of cerebral palsy should not change the clinical classification. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5(8):1012. DOI: 10.1002/acn3.585
27. Thakran S., Guin D., Singh P. et al. Genetic landscape of common epilepsies: advancing towards precision in treatment. *Int J Mol Sci* 2020; 21(20): 7784. doi: 10.3390/ijms21207784
28. Verloes A., Di Donato N., Masliah-Planchon J. et al. Baraitser–Winter cerebrofrontofacial syndrome: delineation of the spectrum in 42 cases. *Eur J Hum Genet* 2015;23(3):292–301. DOI: 10.1038/ejhg.2014.95
29. Zhang J., Kim E.C., Chen C. et al. Identifying mutation hotspots reveals pathogenetic mechanisms of KCNQ2 epileptic encephalopathy. *Sci Rep* 2020;10(1):4756. DOI: 10.1038/s41598-020-61697
30. Zhu Q., Ni Y., Wang J. et al. Identification of pathways and genes associated with cerebral palsy. *Genes Genomics* 2018;40(12):1339–49. DOI: 10.1007/s13258-018-0729-6

**ORCID авторов / ORCID of authors**

П.Л. Соколов / P.L. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>  
 Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

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

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы».  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenyetsky, Department of Healthcare of Moscow.

**Статья поступила:** 15.06.2022. **Принята к публикации:** 25.10.2022.  
**Article submitted:** 15.06.2022. **Accepted for publication:** 25.10.2022.

# Исследование связи динамики интраоперационной ЭЭГ и ЭКоГ с возрастом, длительностью анамнеза и исходами хирургического лечения у детей с симптоматической эпилепсией

А.Б. Козлова, М.Б. Корсакова, Н.А. Архипова, П.А. Власов, А.Г. Меликян, Л.В. Шишкина, Е.Л. Машеров  
 ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;  
 Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

**Контакты:** Антонина Борисовна Козлова [AKozlova75@gmail.com](mailto:AKozlova75@gmail.com)

**Цель исследования** – выявить взаимосвязь изменений интраоперационной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электрокортикограммы (ЭКоГ) с возрастом пациентов, длительностью анамнеза, локализацией и типом патологии, а также с исходами лечения.

**Материалы и методы.** В исследование включены 64 пациента с симптоматической фармакорезистентной эпилепсией, оперированные в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2010 по 2016 г. Из них 36 пациентов женского пола, 28 – мужского, возраст от 3 мес до 18 лет, в среднем – 7,2 года. В 21 случае выявлена височная, в 18 случаях – затылочная и теменная, в 25 случаях – лобная локализация эпилептогенного повреждения. Патоморфологический диагноз подтвердил фокальную кортикальную дисплазию (ФКД) I типа у 12 пациентов, ФКД II типа – у 20, ФКД III типа – у 5, туберозный склероз – у 4, опухоли низкой степени злокачественности – у 20 пациентов, другие патологии отмечались в 3 случаях. Длительность заболевания составила от 61 до 5081 дня, продолжительность послеоперационного катамнеза по приступам – от 364 до 1877 дней.

В анализ включены пациенты с наличием интраоперационной исходной ЭКоГ, контрольной регистрации ЭКоГ, с данными динамики ЭЭГ в ходе операции. Как значимые с точки зрения эффективности нейрофизиологического мониторинга были отобраны 3 критерия: 1) положительная динамика на скальповой ЭЭГ: снижение межполушарной асимметрии, выражающейся в замедлении биопотенциалов на стороне патологии, увеличение регулярности ритмики; существенное уменьшение индекса эпилептиформной активности на стороне патологии и снижение нарушений билатерально-синхронного характера; 2) положительная динамика на ЭКоГ: значимое уменьшение индекса регулярной эпилептиформной активности; 3) отсутствие или наличие остаточной эпилептиформной активности, оцениваемое в прилежащих к зоне резекции участках коры. Статистическая обработка проводилась с применением пакета Statistica 10.

**Результаты.** У пациентов младшего возраста наблюдались более выраженные положительные изменения картины ЭЭГ уже во время операции. Выявлена зависимость между возрастом пациентов и положительной динамикой на интраоперационной ЭЭГ. Выявлена обратная корреляция длительности заболевания и положительной динамики на скальповой ЭЭГ во время операции ( $p = 0,1560$ ). Обнаружены различия в наличии остаточной эпилептиформной активности на контрольной ЭКоГ у пациентов в зависимости от длительности анамнеза эпилепсии. Хотя статистическая значимость этой тенденции не достигнута, но чем длительнее анамнез приступов, тем более выражена остаточная эпилептиформная активность.

При лобной и теменно-затылочной локализациях патологии чаще, чем при височной, наблюдалась редукция эпилептиформной активности на контрольной ЭКоГ. При лобной локализации патологии чаще регистрировалась остаточная эпилептиформная активность на контрольной ЭКоГ. Статистическая значимость не достигнута. Также у пациентов с сохранением приступов (исходы II, III, IV, V по шкале исходов ILAE) чаще регистрировалась остаточная эпилептиформная активность на ЭКоГ после резекции эпилептогенного повреждения.

**Выводы.** В ходе резективных вмешательств по поводу симптоматической эпилепсии у детей вероятность положительных изменений на интраоперационной ЭЭГ тем больше, чем моложе пациент.

Интраоперационная ЭКоГ является одним из полезных, но не определяющих успех, инструментов в хирургии эпилепсии. Не обнаружено статистически значимой связи между наличием остаточной эпилептиформной активности в прилежащих к зоне резекции отделах коры на ЭКоГ и исходом хирургического лечения в отношении приступов.

При отсутствии остаточной эпилептиформной активности в соседних с резецированными областями коры на ЭКоГ в 3 раза чаще наблюдалось прекращение приступов в катамнезе, чем их продолжение. Статистическая значимость не достигнута.

Удаление ФКД III типа и опухолей сопровождается более полным устранением эпилептиформной активности, чем резекция ФКД I типа, уровень статистической значимости  $p = 0,0305$ .

**Ключевые слова:** электрокортикография, интраоперационный мониторинг, височная эпилепсия, экстраатемпоральная эпилепсия, фармакорезистентная эпилепсия

**Для цитирования:** Козлова А.Б., Корсакова М.Б., Архипова Н.А. и др. Исследование связи динамики интраоперационной ЭЭГ и ЭКоГ с возрастом, длительностью анамнеза и исходами хирургического лечения у детей с симптоматической эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):24–32. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-24-32

## The relation of changes in intraoperative EEG and ECoG with age, anamnesis duration and outcome of surgical treatment in children with symptomatic epilepsy

A.B. Kozlova, M.B. Korsakova, N.A. Arkhipova, P.A. Vlasov, A.G. Melikyan, L.V. Shishkina, E.L. Masherov

N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4-ya Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia

**Contacts:** Antonina Borisovna Kozlova AKozlova75@gmail.com

**Aim.** To reveal relation of change in intraoperative electroencephalography (EEG), electrocorticography (ECoG) with age of patients, the anamnesis duration, localization and type of pathology, the result of treatment.

**Materials and methods.** 64 patients with symptomatic epilepsy operated at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of Russia from 2010 to 2016. 28 males, 36 females, age from 3 months to 18 years, on average 7,2 years. The pathology localization: temporal – 21 cases, occipital and parietal – 18, frontal – 25. Pathomorphology: 12 patients with focal cortical dysplasia (FCD) I, 20 patients with FCD II, 5 patients with FCD III, 4 patients with tuberous sclerosis, 20 patients with low grade tumors, and 3 cases else. The duration of disease is from 61 to 5081 days. Catamnesis (follow-up) ranged from 364 to 1877 days. There was four criteria for including patients in research: intraoperative EEG, presence of initial and control registration of ECoG, follow-up above 364 days.

There are three hallmarks selected as significant concerning the efficiency of neurophysiological monitoring: 1) the positive changes in scalp EEG: decrease of interhemispheric asymmetry due to reduction of slow activity on the side of pathology; significant reduction of the unilateral epileptiform activity on the side of pathology and bilateral if exist; 2) the positive changes in ECoG: significant reduction of the regular epileptiform activity; 3) the absence or existence of residual epileptiform activity in adjacent to resected pathology sites. The statistical processing carried out with application of a Stat10 package.

**Results.** The more expressed positive dynamics of EEG were revealed in patients of smaller age already during operation. A correlation was found between the age of patients and the positive dynamics of intraoperative EEG. An inverse correlation was found between the duration of the disease and the positive dynamics of the scalp EEG during surgery ( $p = 0.1560$ ).

The EEG changes during surgery were shown more often with reduction of the seizure anamnesis. There was found out that residual epileptiform activity on ECoG occurred more often at patients with longer anamnesis of a disease and at patients with frontal localization of pathology. The residual epileptiform activity on ECoG was registered more often at patients with preservation of seizures (outcomes 2, 3, 4, 5 ILAE).

**Conclusions.** During resective interventions for symptomatic epilepsy in children the probability of positive changes was the more, the younger the patient was.

Intraoperative ECoG is one of the useful tools in epilepsy surgery, but it does not definitely determine success. There was no statistically significant relationship between the presence of residual epileptiform signs on the ECoG in the cortex adjacent to the removal area and the outcome of surgical treatment for seizures.

Patients in follow-up had three times fewer seizures in the absence of residual epileptiform activity on the ECoG of adjacent to the resected areas of the cortex. The dependence is statistically insignificant.

Removal of FCD type III and tumors is accompanied by a more complete elimination of epileptiform activity than FCD I, the level of statistical significance of  $p = 0.0305$ .

**Keywords:** electrocorticography, intraoperative, temporal epilepsy, extratemporal epilepsy, pharmaco-resistant epilepsy

**For citation:** Kozlova A.B., Korsakova M.B., Arkhipova N.A. et al. The relation of changes in intraoperative EEG and ECoG with age, anamnesis duration and outcome of surgical treatment in children with symptomatic epilepsy. Russian journal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(4):24–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-24-32

## Введение

Электрокортикография и картирование коры при хирургическом лечении эпилепсии были впервые описаны Пенфилдом в 1939 г. [17]. Успешное хирургическое лечение эпилепсии с достижением контроля над приступами основано на принципе необходимости резекции эпилептогенной зоны, ответственной за генерацию приступов [17]. Однако границы ирритативной зоны, визуализируемого по данным магнитно-резонансной томографии поражения мозга, зоны начала приступов могут не совпадать с границами эпилептогенной зоны у конкретного пациента. Принято считать, что эпилептогенная зона включает зону начала приступа и ирритативную зону, генерирующую частые интериктальные разряды [15, 16, 18]. Основной задачей интраоперационной электрокортикографии является определение границ ирритативной зоны. Маркером этой зоны служат интериктальные разряды.

Интраоперационная регистрация биопотенциалов головного мозга используется при хирургии эпилепсии без малого на протяжении последнего столетия. И все это время не прекращаются разногласия относительно необходимости и эффективности этих исследований в отношении как контроля над приступами, так и экономии средств и времени в процессе операции [14, 20, 24]. Выявлены отдельные виды эпилептогенных поражений мозга, при которых интраоперационные исследования необязательны либо наиболее эффективны [21].

В настоящей работе сделана очередная попытка установить взаимосвязь динамики интраоперационной скальповой электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и электрокортикограммы (ЭКоГ) с возрастом, длительностью анамнеза, патоморфологией повреждения мозга, исходами хирургического лечения у детей с симптоматической эпилепсией.

**Цель исследования** — выявить связь динамики интраоперационной ЭКоГ, скальповой ЭЭГ с возрастом пациентов, длительностью анамнеза эпилептических приступов, локализацией и типом патоморфологии эпилептогенного повреждения мозга и исходами хирургического лечения в отношении контроля над приступами.

## Материалы и методы

Проводился анализ данных интраоперационной ЭКоГ и скальповой ЭЭГ 64 пациентов детского возраста с симптоматической фармакорезистентной эпилепсией, прооперированных в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с 2010 по 2016 г. Выборка была составлена в соответствии со следующими критериями отбора: у всех пациентов зарегистрированы интраоперационная скальповая ЭЭГ, ЭКоГ до резекции, и выполнена контрольная

регистрация после резекции эпилептогенного повреждения мозга. Также критерием включения пациентов в исследование был срок катамнеза более 364 дней после операции. Скальповая ЭЭГ регистрировалась с помощью не менее 8 игольчатых электродов, расположенных билатерально симметрично над различными отделами головного мозга. Регистрация ЭКоГ проводилась при инфузионном введении пропофола 5–6 мг/кг/ч, фентанила 0,001–0,0015 мг/кг/ч, миорелаксантов. Исходы лечения оценивались по шкале исходов Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy, ILAE) 2001 г. Исходы распределились следующим образом: I – 44, II – 2, III – 3, IV – 7, V – 8 случаев. Согласно патоморфологическому анализу биопсийного материала были выявлены следующие гистологические типы патологии: фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) I типа – 12 случаев, ФКД II типа – 20, ФКД III типа – 5 (из них 4 сочетались с опухолью, 1 – со склерозом гиппокампа), туберозный склероз – 4, опухоли низкой степени злокачественности – 20; другие патологии отмечались в 3 случаях. Характеристика ФКД проводилась в соответствии с классификацией Блюмке 2011 г. [9]. Длительность анамнеза эпилептических приступов варьировала от 61 до 5081 дня (в среднем 1653 дня), срок катамнеза после операции – от 364 до 1877 дней (в среднем 575 дней). Возраст пациентов к моменту операции составлял от 3 мес до 18 лет (средний возраст – 7,2 года). Всем пациентам проводились резекции эпилептогенного повреждения мозга под контролем ЭКоГ одним и тем же хирургом. Регистрация биоэлектрической активности мозга проводилась посредством видео-ЭЭГ-комплекса Nicolet OneV44 (США). Для интраоперационной регистрации ЭКоГ использовались 4-, 8-контактные пластинки электродов.

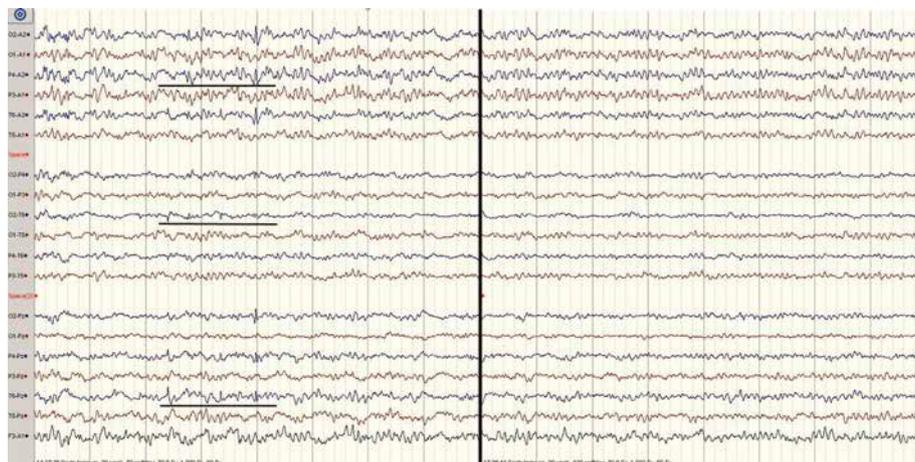
Как значимые с точки зрения эффективности интраоперационного нейрофизиологического мониторинга были отобраны 3 критерия:

Положительная динамика на скальповой ЭЭГ: снижение межполушарной асимметрии биопотенциалов за счет уменьшения замедления биопотенциалов на стороне патологии, увеличение регулярности ритмики; значимое уменьшение индекса эпилептиформной активности на стороне патологии и билатерально-синхронного характера, если таковые были исходно.

Положительная динамика на ЭКоГ: значимое уменьшение индекса эпилептиформной активности.

Отсутствие или наличие остаточной эпилептиформной активности после удаления патологического субстрата, оцениваемое в прилежащих к резекционной ране участках коры.

При ретроспективном анализе ЭКоГ нам хотелось найти простые критерии быстрой оценки динамики интраоперационных исследований. При этом интересовал вопрос, как связаны выбранные изменения



**Рис. 1.** Положительная динамика на интраоперационной электроэнцефалограмме у пациента 18 лет с фокальной кортикальной дисплазией типа IIa правой лобно-медиальной локализации. Медленные колебания и острые потенциалы в правых отведениях (синие трассы) до удаления – слева; сглаживание межполушарной асимметрии и редукция эпилептиформных потенциалов после удаления – справа

**Fig. 1.** Positive dynamics on the intraoperative electroencephalogram in 18-year-old patient with focal cortical dysplasia type IIa of the right fronto-medial localization. Slow fluctuations and sharp potentials in the right leads (blue traces) before removal – on the left; smoothing of interhemispheric asymmetry and reduction of epileptiform potentials after removal – on the right

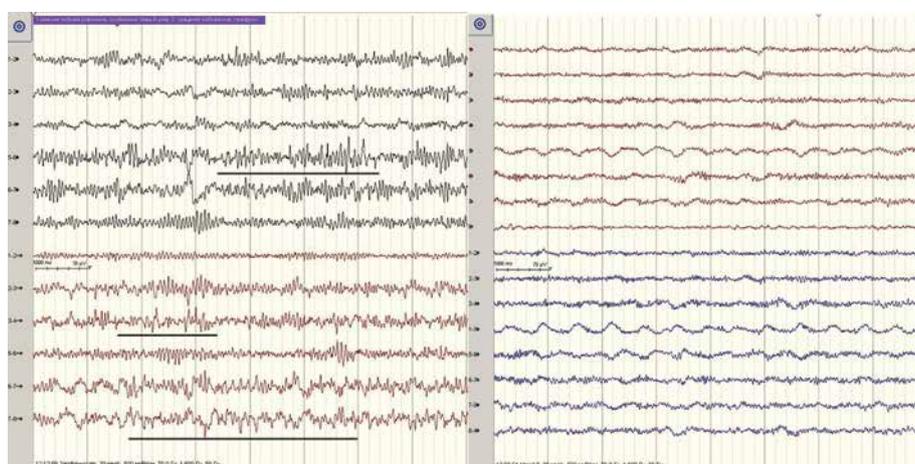
интраоперационной ЭЭГ и ЭКоГ с возрастом, длительностью анамнеза, исходами хирургического лечения.

Наблюдаемые в процессе операции изменения скальповой ЭЭГ иногда были очень выраженными (рис. 1).

В настоящей работе был принят критерий положительной динамики по данным электрокортикографии. Этот критерий относился к частоте проявления эпилептиформных феноменов на ЭКоГ и к динамике проявления характерных паттернов (рис. 2) [2, 11].

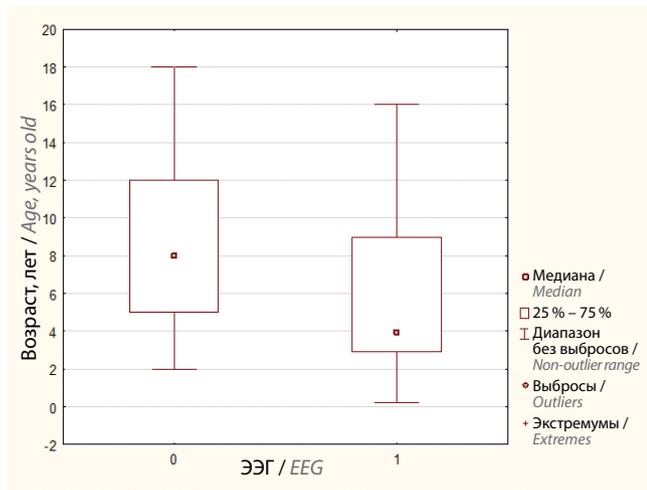
При этом отсутствие положительной динамики не всегда означало неблагоприятную ситуацию для пациента, поскольку в части случаев изначально не наблюдалось выраженной эпилептиформной активности на фоновой ЭКоГ.

Проведен статистический анализ изменений ЭЭГ, ЭКоГ в зависимости от данных анамнеза эпилепсии, локализации и типа патологии, исходов лечения. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета статистической обработки Statistica 10.



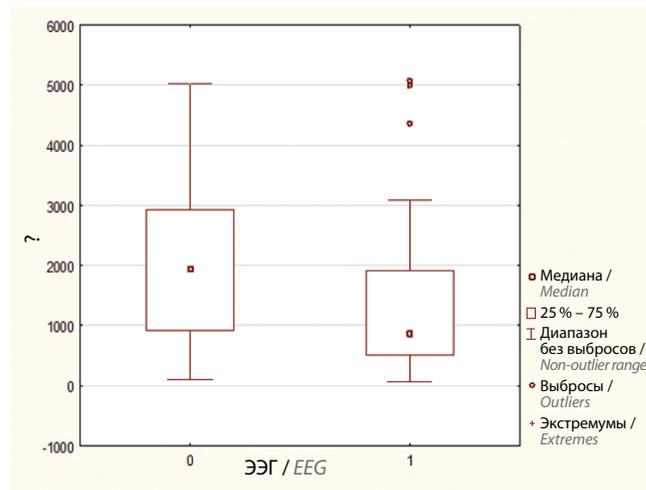
**Рис. 2.** Положительная динамика на интраоперационной электрокортикограмме у пациента 9 лет с фокальной кортикальной дисплазией типа IIb левой лобной области. Локальные медленные колебания в сочетании со спорадическими эпилептиформными спайками и сгруппированными спайками до удаления – слева; отсутствие эпилептиформной активности и локальное замедления, пульсовые сосудистые артефакты на границе с раной после резекции мальформации – справа

**Fig. 2.** Positive dynamics on the intraoperative electrocorticogram in 9-year-old patient with focal cortical dysplasia type IIb of the left frontal region. Local slow fluctuations in combination with sporadic epileptiform spikes and grouped spikes before removal – on the left; absence of epileptiform activity and local slowing, pulse vascular artifacts at the border with the wound after resection of the malformation – on the right



**Рис. 3.** Влияние возраста ребенка на вероятность появления положительной динамики на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время операции. Ось абсцисс: 0 – отсутствие, 1 – наличие положительной динамики

**Fig. 3.** Influence of the child's age on the probability of positive dynamics on the electroencephalogram (EEG) during surgery. Abscissa axis: 0 – absence, 1 – presence of positive dynamics



**Рис. 4.** Влияние длительности анамнеза эпилепсии на вероятность появления положительной динамики на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время операции. Ось абсцисс: 0 – отсутствие, 1 – наличие положительной динамики

**Fig. 4.** Influence of the duration of epilepsy on the probability of positive changes on the electroencephalogram (EEG) during surgery. Abscissa axis: 0 – absence, 1 – presence of positive dynamics

Применяли метод дисперсионного анализа и метод таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$ .

### Результаты

У детей более младшего возраста чаще наблюдалась положительная динамика на ЭЭГ во время операции. Средний возраст пациентов в группе с наличием положительной динамики на ЭЭГ статистически значимо ниже ( $p = 0,019998$ ), чем у пациентов без положительной динамики: 4 и 8 лет соответственно (рис. 3).

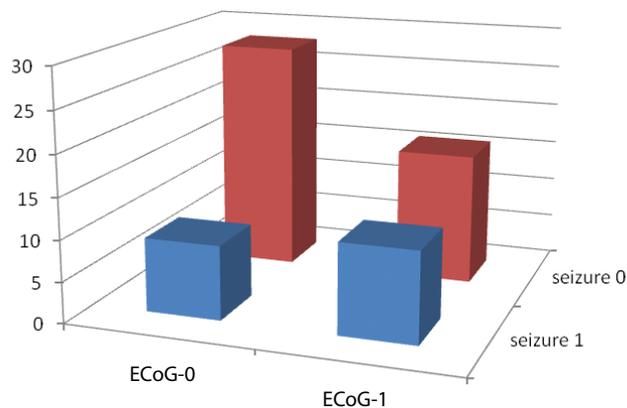
Отмечена тенденция, не доходящая до степени статистической значимости, более частого проявления положительной динамики ЭЭГ при анамнезе эпилепсии меньшей длительности ( $p = 0,1559$ ) (рис. 4).

Не обнаружено связи между положительными изменениями интраоперационной ЭЭГ и исходами лечения ( $p = 0,3646$  по критерию Пирсона). Также не обнаружено статистически значимой связи между наличием резидуальных эпилептиформных разрядов на ЭКоГ в прилежащих к зоне удаления отделах коры и исходом хирургического лечения в отношении приступов ( $p = 0,5255$  по критерию Пирсона), хотя при отсутствии остаточной эпилептиформной активности в 3 раза чаще, чем при ее наличии, отмечалось отсутствие приступов в анамнезе (рис. 5).

При ФКД типа III и опухолях статистически значимо реже регистрировались эпилептиформные феномены после резекции патологического образования ( $p = 0,0305$ ). При ФКД I типа эпилептиформная активность чаще (статистически незначимо) сохранялась в соседних с областью резекции участках коры (см. таблицу).

В нашем исследовании выявлена зависимость между наличием резидуальной эпилептиформной

активности и типом патологии. Максимально полное подавление эпилептиформной активности наблюдалось при сочетаниях ФКД с органическим поражением мозга (опухолью, гиппокампальным склерозом, сосудистым поражением), во всех 5 случаях остаточная эпилептиформная активность отсутствовала. После удаления опухоли эпилептиформная активность регистрировалась на ЭКоГ в 6 (30 %) случаях из 20. При ФКД I типа чаще, чем при других видах поражения мозга, наблюдалась резидуальная эпилептиформная активность – в 9 (75 %) случаях из 12. В 8 из 9 этих случаев дисплазия локализовалась в лобной доле.



**Рис. 5.** Наличие (p/res epi ECoG-1) или отсутствие (p/res epi ECoG-0) остаточной эпилептической активности на контрольной электрокортикограмме у пациентов без приступов в анамнезе (seizure 0) и с их наличием (seizure 1)

**Fig. 5.** Presence (p/res epi ECoG-1) or absence (p/res epi ECoG-0) of residual epileptic activity on the control electrocorticogram in patients without seizures in follow-up (seizure 0) and with seizures in follow-up (seizure 1)

*Наличие или отсутствие остаточной эпилептиформной активности в зависимости от гистологического типа эпилептогенного поражения мозга*

*Presence or absence of residual epileptiform activity depending on the histological type of epileptogenic brain damage*

Гистологический тип поражения Histological type of brain damage	Остаточная эпилептиформная активность отсутствует No residual epileptiform activity	Остаточная эпилептиформная активность регистрируется Residual epileptiform activity is recorded	Всего Total
Фокальная кортикальная дисплазия I типа Focal cortical dysplasia type I	3	9	12
Фокальная кортикальная дисплазия II типа Focal cortical dysplasia type II	11	9	20
Фокальная кортикальная дисплазия III типа Focal cortical dysplasia type III	5	0	5
Туберозный склероз Tuberous sclerosis	2	2	4
Опухоль Tumor	14	6	20
Гетеротопия Heterotopia	2	1	3
<b>Всего</b> <i>Total</i>	<b>37</b>	<b>27</b>	<b>64</b>

Обращает внимание относительно большое число случаев с остаточной эпилептиформной активностью при ФКД II типа – 45 % (9 случаев из 20). У 5 из 9 пациентов мальформация поражала лобную долю. У 4 из этих 5 пациентов объем резекции был ограничен непосредственным соседством с функционально незаменимыми двигательными зонами коры, у 1 пациента резидуальная эпилептиформная активность регистрировалась на отдалении от зоны вмешательства – в медиальных базальных отделах лобной доли. Таким образом, доля случаев без остаточной эпилептиформной активности у пациентов с ФКД II типа могла бы быть более полной без ограничения соседством с моторной корой.

Несмотря на отсутствие четкой корреляции наличия остаточной эпилептиформной активности после удаления патологического субстрата с исходами в отношении приступов, выявлены полезные тенденции. В частности, при ФКД II типа среди пациентов без остаточной эпилептиформной активности на интраоперационной ЭКоГ только у 1 (9 %) из 11 пациентов отмечались приступы в катамнезе, тогда как при ее наличии приступы продолжались у 4 (44 %). При ФКД I типа без остаточной эпилептиформной активности у 1 (33 %) из 3 пациентов отмечались приступы в катамнезе, тогда как при ее наличии приступы регистрировались у 5 (56 %) из 9.

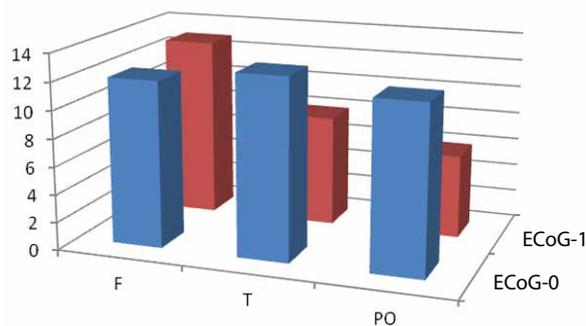
При опухолевом поражении доля пациентов с приступами в катамнезе была примерно одинакова при наличии (17 %, 1 случай из 6) и отсутствии (29 %, 4 случая из 14) остаточной эпилептиформной активности. Такая же тенденция наблюдалась при тубе-

розном склерозе: по 50 % в обоих случаях (1 случай из 2).

Таким образом, можно отметить, что чувствительность обнаружения остаточной эпилептиформной активности в отношении исходов по приступам наиболее велика при ФКД II типа.

Остаточные эпилептиформные феномены чаще наблюдались при лобной локализации патологии (52 % случаев) по сравнению с височной (38 %) и теменнозатылочной (33 %) локализацией (рис. 6).

С помощью ЭКоГ-маркера в виде эпилептиформной активности наиболее эффективно определялась ирритативная зона при опухолевом поражении мозга либо при сочетании ФКД с органическим поражением (опухолью, гиппокампальным склерозом, сосудистым поражением).



**Рис. 6.** Наличие (p/res epi ECoG-1) или отсутствие (p/res epi ECoG-0) остаточной эпилептической активности в зависимости от локализации эпилептогенного поражения мозга  
**Fig. 6.** Presence (p/res epi ECoG-1) or absence (p/res epi ECoG-0) of residual epileptic activity depending on the localization of epileptogenic brain damage

## Обсуждение

В нашем исследовании преобладали пациенты с ФКД, составляя 59 % от общего числа пациентов. Именно для этой категории больных фармакорезистентной эпилепсией чаще, чем при другой этиологии заболевания, применим хирургический метод лечения [12, 13]. В детской популяции больных симптоматической эпилепсией чаще, чем во взрослой, наблюдается расхождение данных дооперационных исследований, особенно у детей младше 4 лет. Это обусловлено нечеткостью данных магнитно-резонансной томографии из-за продолжающейся миелинизации, кроме того, маленькие дети не сообщают об аурах, возможна имитация возрастзависимых доброкачественных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ, приступы могут выглядеть как генерализованные, маскируя фокальный характер нарушений [12]. Поэтому именно для детей – кандидатов на хирургическое лечение симптоматической эпилепсии – увеличивается потребность в интраоперационном уточнении локализации и протяженности эпилептогенного поражения мозга с помощью электрокортикографии.

Интраоперационные нейрофизиологические исследования обязательно применяются в случаях неполной конгруэнтности данных предхирургического обследования, при предположении о наличии ФКД I типа либо отсутствии изменений мозга по данным нейровизуализирующих методик, близости к зоне интереса функционально незаменимых зон мозга, а также при предположении о наличии сопутствующей дисплазии коры при опухоли, гиппокампальной склерозе, сосудистых поражениях [1, 5, 6]. Описаны специфические паттерны, характерные для определенных видов дисплазий [3, 4].

По данным ряда авторов, само по себе наличие эпилептиформных спорадических разрядов на пострезекционной ЭКоГ не влияет на исходы в отношении приступов [22, 23]. Однако исчезновение характерных паттернов, отсутствие регулярной эпилептиформной активности, распространенность пострезекционных спайков локально близ границ резекции являются хорошими прогностическими признаками в отношении исходов [6, 26, 27].

У малой части пациентов на пререзекционной ЭКоГ не наблюдалось выраженной регулярной эпилептиформной активности. Это может объясняться рядом причин, одна из основных – влияние общей внутривенной анестезии [7, 19]. У детей младше 4 лет часто наблюдалась реакция учащения ритмики ЭЭГ до бета-диапазона, маскирующая острые эпилептиформные потенциалы.

При височной локализации поражения любого типа остаточные или даже появляющиеся вновь

спайки на преимущественно базальной коре регистрировались при резекции медиальных структур височной доли: амигдалы и гиппокамп, что согласуется с данными литературы [9, 10]. Это свидетельствует о том, что при височных очагах с необходимостью резекции амигдало-гиппокампального комплекса прогностическая значимость пострезекционных спайков на ЭКоГ низка относительно очагов эпилептогенного поражения мозга другой локализации.

В нашей работе при лобных очагах чаще, чем при височной и теменно-затылочной локализации поражения, регистрировалась остаточная эпилептиформная активность на ЭКоГ. Возможен вклад описанного при лобных и височных очагах феномена «активации коры парциальной резекцией», связанного не с повреждением коры, но со снижением порога экспрессии эпилептиформной активности в эпилептизированной коре при ее дисконнекции [10, 26, 27].

Выявленная в нашей работе более частая встречаемость положительной динамики на интраоперационной скальповой ЭЭГ у детей более младшего возраста может объясняться меньшей зрелостью и большей реактивностью детского мозга. Разрушение эпилептической системы «освобождает» механизмы, действующие в мозге без постоянного модулирующего воздействия эпилептического очага. Чем короче анамнез эпилепсии, тем четче прослеживается тенденция к нормализации корковой ритмики на ЭЭГ во время операции.

Таким образом, по нашему мнению, сформулированы практически полезные критерии для оценки динамики биопотенциалов мозга в ходе хирургического лечения симптоматической эпилепсии у детей. Проанализирована их значимость и проведено сопоставление с возрастом пациентов, гистологическим типом поражения мозга и исходами лечения в отношении приступов.

## Выводы

Установлено, что в ходе резективных вмешательств по поводу симптоматической эпилепсии у детей вероятность положительных изменений на интраоперационной ЭЭГ тем больше, чем моложе пациент.

Не обнаружено статистически значимой связи между наличием резидуальных эпилептиформных знаков на ЭКоГ в прилежащих к зоне удаления отделах коры и исходом хирургического лечения в отношении приступов. Однако при отсутствии остаточной эпилептиформной активности на ЭКоГ в 3 раза чаще наблюдалось прекращение приступов в катамнезе, чем при ее наличии. Удаление ФКД III типа и опухолей сопровождалось более полным устранением эпилептиформной активности, чем удаление ФКД I типа ( $p = 0,0305$ ).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гриненко О.А., Головтеев А.Л., Коптелова А.М. и др. Хирургия эпилепсии при многоочаговом поражении головного мозга. Опыт лечения детей с туберозным склерозом. Вестник эпилептологии 2014;(1):3–16.  
Grinenko O.A., Golovtееv A.L., Koptelova A.M. Epilepsy surgery with multifocal brain damage. Experience in the treatment of children with tuberous sclerosis. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2014;(1):3–16. (In Russ.)
2. Козлова А.Б., Архипова Н.А., Головтеев А.Л. и др. Сочетание нейронально-глиальной опухоли и микродисгенезии коры у ребенка с симптоматической эпилепсией. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2015;2(44):25–34.  
Kozlova A.B., Arkhipova N.A., Golovtееv A.L. et al. Combination of neuronal-glia tumor and cortical microdisgenesis in a child with symptomatic epilepsy. Neurokhirurgiya i nevrologia detskogo vozrasta = Neurosurgery and pediatric neurology 2015;2(44):25–34. (In Russ.)
3. Корсакова М.Б., Козлова А.Б., Архипова Н.А. и др. Сопоставление электрокортикографических паттернов и типов фокальных корковых дисплазий у детей с эпилепсией. Вопросы нейрохирургии 2015;(5):19–27. DOI: 10.17116/neiro201579519-27  
Korsakova M.B., Kozlova A.B., Arkhipova N.A. et al. Comparison of electrocorticographic patterns with focal cortical dysplasia types in children with epilepsy. Voprosy Neurokhirurgii = Problems of Neurosurgery 2015;79(5):19–27. (In Russ.). DOI: 10.17116/neiro201579519-27
4. Мухин К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):8–24.  
DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24  
Mukhin K.Yu. Focal cortical dysplasias: clinical and electro-neuroimaging characteristics. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2):8–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24
5. Степаненко А.Ю. Кортикальные дисплазии как эпилептогенные поражения. Нейрохирургия 2013;(3):85–91.  
DOI: 10.17650/1683-3295-2013-0-3-85-91  
Stepanenko A.Yu. Cortical dysplasias as epileptogenic lesions. Neurokhirurgiya = Neurosurgery 2013;(3):85–91. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2013-0-3-85-91
6. Степаненко А.Ю., Архипова Н.А., Пронин И.Н. и др. Обоснование применения интраоперационной электрокортикографии для определения границ резекции в хирургии височной эпилепсии. Нейрохирургия 2011;(3):43–9.  
Stepanenko A.Yu., Arkhipova N.A., Pronin I.N. et al. Reason of the use of intraoperative electrocorticography to determine the boundaries of resection in temporal lobe epilepsy surgery. Neurokhirurgiya = Neurosurgery 2011;(3):43–9. (In Russ.)
7. Al-Ghanem S.S., Al-Oweidi A.S., Tamimi A.F. et al. Anesthesia and electrocorticography for epilepsy surgery: a Jordanian experience. Middle East J Anaesthesiol 2009;20(1):31–7.
8. Blume W.T., Parent A.G., Kaibara M. Stereotactic amygdalohippocampotomy and mesial temporal spikes. Epilepsia 1997;38(8):930–6. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01259.x
9. Blümcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia 2011;52(1):158–74.  
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
10. Cendes F., Dubeau F., Olivier A. et al. Increased neocortical spiking and surgical outcome after selective amygdalo-hippocampectomy. Epilepsy Res 1993;16(3):195–206. DOI: 10.1016/0920-1211(93)90080-q
11. Ferrier C.H., Alarcon G., Engelsman J. et al. Relevance of residual histologic and electrocorticographic abnormalities for surgical outcome in frontal lobe epilepsy. Epilepsia 2001;42(3):363–71.  
DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.06900.x
12. Holthausen H., Pieper T., Winkler P. et al. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. Childs Nerv Syst 2014;30(12):2015–26. DOI: 10.1007/s00381-014-2549-6
13. Kumar R.M., Koh S., Knupp K. et al. Surgery for infants with catastrophic epilepsy: an analysis of complications and efficacy. Childs Nerv Syst 2015;31(9):1479–91. DOI: 10.1007/s00381-015-2759-6
14. Kuruvilla A., Flink R. Intraoperative electrocorticography in epilepsy surgery: useful or not? Seizure 2003;12(8):577–84.
15. Luders H.O., Engel J.Jr., Munari C. General principles. In: Surgical Treatment of Epilepsies. New York: Raven Press, 1993. Pp. 137–153.
16. Luders H.O., Awad I. Conceptual considerations. In: Epilepsy Surgery. New York: Raven Press, 1991. Pp. 51–62.
17. Penfield W. The epilepsies: with a note on radical therapy. N Engl J Med 1939;221:209–18.
18. Rasmussen T. Characteristics of a pure culture of frontal lobe epilepsy. Epilepsia 1983;24:482–93.
19. San-Juan D., Alonso-Vanegas M.A., Trenado C. et al. Electrocorticographic patterns in epilepsy surgery and long-term outcome. J Clin Neurophysiol 2017;34(6):520–6.  
DOI: 10.1097/WNP.0000000000000407
20. Sun Y., Wang X., Che N. et al. Clinical characteristics and epilepsy outcomes following surgery caused by focal cortical dysplasia (type IIa) in 110 adult epileptic patients. Exp Ther Med 2017;13(5):2225–34.  
DOI: 10.3892/etm.2017.4315
21. Yang T., Hakimian S., Schwartz T.H. Intraoperative ElectroCorticoGraphy (ECog): indications, techniques, and utility in epilepsy surgery. Epileptic Disord 2014;16(3):271–9.  
DOI: 10.1684/epd.2014.0675
22. Tran T.A., Spencer S.S., Javidan M. et al. Significance of spikes recorded on intraoperative electrocorticography in patients with brain tumor and epilepsy. Epilepsia 1997;38(10):1132–9.
23. Tripathi M., Garg A., Gaikwad S. et al. Intra-operative electrocorticography in lesional epilepsy. Epilepsy Res 2010;89(1):133–41.  
DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2009.12.007
24. Wénberg R., Quesney L.F., Lozano A. et al. Role of electrocorticography at surgery for lesion-related frontal lobe epilepsy. Can J Neurol Sci 1999;26(1):33–9.
25. Wénberg R., Quesney F., Olivier A. et al. Electrocorticography and outcome in frontal lobe epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;106(4):357–68.  
DOI: 10.1016/s0013-4694(97)00148-x
26. Wénberg R., Quesney F., Olivier A. et al. Induction of burst-suppression and activation of epileptiform activity after methohexital and selective amygdalo-hippocampectomy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997;102(5):443–51.  
DOI: 10.1016/s0921-884x(97)96052-5. Erratum in: Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;106(3):265.
27. Wénberg R.A., Quesney L.F., Villemure J.G. Epileptiform and non-epileptiform paroxysmal activity from isolated cortex after functional hemispherectomy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997;102(5):437–42. DOI: 10.1016/s0921-884x(97)96047-1

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Б. Козлова / A.B. Kozlova: <https://orcid.org/0000-0002-8366-8254>  
М.Б. Корсакова / M.B. Korsakova: <https://orcid.org/0000-0002-6287-047X>  
П.А. Власов / P.A. Vlasov: <https://orcid.org/0000-0003-2381-8609>  
А.Г. Меликян / A.G. Melikyan: <https://orcid.org/0000-0003-0737-5983>  
Л.В. Шишкина / L.V. Shishkina: <https://orcid.org/0000-0001-7045-2370>  
Е.Л. Машеров / E.L. Masherov: <https://orcid.org/0000-0003-1082-1390>

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

**Финансирование.** Исследование выполнено без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.  
**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia.

# Динамика реабилитационной работы службы ранней помощи детям с расстройством аутистического спектра на основе подхода DIR/Floortime в Центре здоровья и развития им. Святителя Луки

**Н.В. Романовский**

ФГБНУ «Институт коррекционной педагогики Российской академии образования»; Россия, 119121 Москва, ул. Погодинская, 8, корп. 1;

ООО «Центр здоровья и развития им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9

**Контакты:** Николай Владиславович Романовский [romanovskij2@gmail.com](mailto:romanovskij2@gmail.com)

Статья посвящена результатам исследования динамики комплексной ранней психолого-педагогической помощи детям 3 лет с расстройствами аутистического спектра (РАС) на основе подхода DIR/Floortime. В исследовании принимали участие 18 детей с РАС в возрасте 3 лет, посещавших на регулярной основе (2–3 раза в неделю) комплексную программу на базе Центра здоровья и развития им. Святителя Луки (г. Москва). Комплексная программа состояла из еженедельных индивидуальных занятий по 4 направлениям: терапия Floortime, кинезотерапия с элементами сенсорной интеграции, игровой логопед-дефектолог, сенсорно-игровая группа. Контрольная группа состояла из 19 детей с РАС в возрасте 3 лет, не посещавших подобные занятия. В качестве методов исследования применялись шкала адаптивного поведения Вайнленд (VABS) и шкала структурированного наблюдения FEAS (The Functional Emotional Assessment Scale). Формирующий и констатирующий срезы были проведены с промежутками в 3 мес. Результаты исследования показали, что у детей экспериментальной группы наблюдается статистически значимая положительная динамика в таких сферах, как коммуникация, повседневные житейские навыки, моторное развитие, стремление к эмоциональному контакту, коммуникативная инициатива, двустороннее взаимодействие. Значимые изменения в данных сферах не наблюдались в контрольной группе детей, участвовавших в исследовании.

**Ключевые слова:** DIR/Floortime, ранняя помощь, комплексный подход, аутизм, расстройства аутистического спектра, психолог, логопед-дефектолог, сенсорная интеграция

**Для цитирования:** Романовский Н.В. Динамика реабилитационной работы службы ранней помощи детям с расстройством аутистического спектра на основе подхода DIR/Floortime в Центре здоровья и развития им. Святителя Луки. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):33–43. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-33-43

## Dynamics of early rehabilitation care for children with autism spectrum disorder using the DIR/Floortime approach at St. Luke's Center for Health and Development

*N. V. Romanovskiy*

*Institute of Correctional Pedagogy, Russian Academy of Education; 8/1 Pogodinskaya St., Moscow 119121, Russia;*

*Svt. Luka's Center for Health and Development; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119571, Russia*

**Contacts:** Nikolay Vladislavovich Romanovskiy [romanovskij2@gmail.com](mailto:romanovskij2@gmail.com)

This article analyzes the dynamics of early comprehensive psychological and pedagogical care for children aged 3 years with autism spectrum disorders (ASD) using the DIR/Floortime approach. The experimental group included 18 ASD patients aged 3 years who attended a special program in Svt. Luka's Center for Health and Development (Moscow) on a regular basis (2–3 times a week). The comprehensive program included weekly individual classes of 4 types: Floortime therapy, kinesotherapy with elements of sensory integration, game speech therapist-defectologist, and sensory-

gaming group. The control group included 19 ASD patients aged 3 years who did not attend special classes. We used the Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) and Functional Emotional Assessment Scale (FEAS) for examination. Children were examined at baseline and after 3 months. We found that children from the experimental group had a significant positive dynamics in their communication skills, daily living skills, motor development, desire for emotional contact, communicative initiative, and two-way interaction. Children from the control group did not demonstrate any significant dynamics of these parameters.

**Keywords:** DIR/Floortime, early care, comprehensive approach, autism, autism spectrum disorders, psychologist, speech pathologist, sensory integration

**For citation:** Romanovskiy N.V. Dynamics of early rehabilitation care for children with autism spectrum disorder using the DIR/Floortime approach at Svt. Luka's Center for Health and Development. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(4):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-33-43

## Введение

В современной российской практике комплексная медико-психолого-педагогическая помощь детям раннего возраста с расстройствами аутистического спектра (РАС) является актуальной задачей. Авторы большинства научных исследований сходятся во мнении о том, что эффективность помощи детям с РАС во многом зависит от фактора времени начала помощи ребенку и его семье. Общеизвестно, что наиболее раннее начало помощи ребенку с нарушением в развитии будет способствовать его лучшей реабилитации и препятствовать его инвалидизации. Ранняя помощь особым детям способствует тому, что большое число детей по достижении ими дошкольного или школьного возраста имеют возможность посещать на общих основаниях детские сады и школы, тем самым снижается нагрузка на систему специализированных коррекционных учреждений.

Существующая в России система ранней помощи еще проходит стадию становления и не в полной мере обладает всем комплексом технологий, необходимых для максимально эффективной работы. Одной из таких технологий можно считать метод DIR/Floortime, обучение которому стало возможно на коммерческой основе в России с 2014 г.

**Краткое описание метода DIR/Floortime.** DIR является научно обоснованным терапевтическим подходом, цель которого — диагностика, а также разработка программы помощи, основанной на взаимоотношениях, учитывающих уровень развития каждого ребенка, его особенности восприятия, моторики, эмоциональной сферы и когнитивных функций. Floortime — главная методика реализации программы, «целевая игра», а также философия подхода [3].

Подход DIR/Floortime относят к так называемым социально-прагматическим подходам, направленным в том числе на обучение родителей [10]. В подходе DIR главной целью вмешательства является построение основ для здорового развития ребенка с последовательным прохождением им всех необходимых для него этапов. Аббревиатура DIR обозначает 3 ключевых

понятия: развитие, индивидуальные различия и отношения (Developmental, Individual differences, Relationship).

**Развивающая (D)** суть концепции выражается в том, что подход поддерживает развитие социальных, эмоциональных и интеллектуальных способностей. С точки зрения метода DIR, приоритетное значение для развития ребенка имеют функциональные социально-эмоциональные способности, описанные основателем данного подхода доктором-психиатром С. Гринспеном в виде иерархически организованных навыков, которые называются ступенями функционального социально-эмоционального развития [3]. Всего было выделено порядка 12 ступеней, но первые 6 из них являются базовыми и при условии здорового развития достигаются ребенком к 5 годам жизни.

К первым 6 ступеням относятся:

1. Саморегуляция, внимание и интерес к миру (при нормативном развитии достигаются ребенком в 0–3 мес жизни). Ребенок, освоивший эту ступень, может оставаться спокойным и включенным, проявлять интерес и удерживать общее внимание, понимать свои ощущения.

2. Контакт, общение, привязанность (при нормативном развитии достигаются ребенком в 2–4 мес жизни). Ребенок, освоивший эту ступень, может отвечать на эмоциональный контакт улыбкой и другой эмоциональной реакцией, предвкушать контакт.

3. Инициатива и двусторонняя коммуникация (при нормативном развитии достигаются ребенком в 4–12 мес жизни). Ребенок, освоивший эту ступень, может инициировать эмоциональный контакт, демонстрировать совместное внимание (треугольный взгляд), использовать для коммуникации движения, жесты и мимику, интересоваться игрой со взрослым с использованием предметов.

4. Решение социальных задач и формирование самосознания (при нормативном развитии достигаются ребенком в 12–18 мес жизни). Ребенок, освоивший эту ступень, может выражать свои чувства, желания и просьбы с помощью эмоциональных сигналов (междометия,

звуки, мимика и т.д.), иметь представление о себе как об отдельном субъекте (раннее самосознание), действовать с учетом действий другого, понимать невербальные сигналы человека, проявлять эмпатию, поддерживать диалог из 20–30 коммуникативных циклов, решать задачи совместно со взрослыми, планировать и выполнять последовательность действий для достижения определенных целей.

5. Формирование символов, использование слов и понятий (при нормативном развитии достигается ребенком в 2,5–4 года жизни). Ребенок, освоивший эту ступень, может обозначать действия и предметы словом или предметом-заместителем, говорить о своих намерениях, желаниях и чувствах, поддерживать диалог длиной в 30 и более коммуникативных циклов, играть в сюжетно-ролевые игры на эмоционально-значимые темы, отвечать на вопросы «кто?», «что?», «где?».

6. Эмоциональное мышление, логика и чувство реальности (при нормативном развитии достигается ребенком в 4,5–6 лет жизни). Ребенок, освоивший эту ступень, может логически связывать 2 и более идеи, задавать вопросы «что?», «где?», «когда?», «почему?» и отвечать на них, логически объяснять свои действия и поступки, рассуждать о причинах поступков других людей, ориентироваться в пространстве и времени, планировать несколько шагов вперед, понимать последствия действий, отличать реальность от фантазий.

**Индивидуальным различиям (I)** придается большое значение, под ними понимаются такие факторы, влияющие на развитие ребенка, как способность и скорость переработки информации, способность к саморегуляции, учет сенсорных и моторных особенностей ребенка (сенсомоторный профиль), а также особенности семьи и взаимоотношений в ней. В подходе DIR/Floortime широко интегрированы представления эрготерапевта Джин Айрес и ее теория сенсорной интеграции [1]. Выделяются такие навыки, как:

1. Способности регуляции (реактивность нервной системы), описывающие общую чувствительность в каждой сенсорной области.

2. Двигательное планирование (способность организовать сигналы от сенсорных систем и построить двигательный план для достижения цели). Отвечает за способность взаимодействовать с окружающим миром вещей и эмоционально наполненное общение с другими людьми.

3. Способность реагировать на звуки, жесты и вербальную коммуникацию. Позволяет ребенку ориентироваться в мире звуков и выделять из общего фона эмоционально значимые звуки, а также выделять голос человека как приоритетный.

4. Использование вокализаций, жестов, слов и речи для коммуникации. Данная способность реализуется благодаря возможности управлять своим телом для объяснения своих намерений.

5. Зрительно-пространственная обработка информации. Позволяет ребенку наблюдать за окружающим миром, ставить цели и достигать их. В эту категорию входят как сами способности зрения, так и возможности достигнуть желаемого, используя свое тело, активную работу вестибулярного аппарата.

6. Праксис как способность мозга интегрировать все, что было воспринято для формирования идеи, создания пошагового плана, а также как адаптация к изменениям и препятствиям.

**Отношения (R).** Развивающее действие подхода опирается в своей базе на отношения и использует эмоционально-заряженные отношения как двигатель развития. Концепция DIR в своей основе опирается на теорию привязанности Дж. Боулби, согласно определению которого привязанность – это тесная эмоциональная связь между ребенком и его родителем, необходимая для его здорового психического развития [2]. Нередко вследствие неврологических нарушений у ребенка отношения привязанности между особым ребенком и его близкими взрослыми могут нарушаться. Соответственно задачами подхода DIR/Floortime в том числе являются поддержка и укрепление отношений привязанности в семьях с особыми детьми. Помимо непосредственно отношений привязанности в процессе подобных эмоционально-насыщенных отношений в подходе DIR/Floortime происходит развитие базовых ступеней функционального социально-эмоционального развития. Непосредственно практическая реализация метода происходит через эмоционально-заряженные взаимодействия внутри отношений между ребенком и воспитателем, в роли которого должны выступать не только педагоги, но родители ребенка.

Таким образом, DIR/Floortime – это комплексный подход, учитывающий уровень развития ребенка, его индивидуальные особенности и систему его отношений с другими людьми. С точки зрения подхода DIR/Floortime, помочь ребенку преодолеть имеющиеся трудности в развитии возможно через эмоциональные отношения с ним, приняв в качестве отправной точки текущий уровень его развития, учитывая его индивидуальные особенности, побуждая его к социальному, эмоциональному и интеллектуальному развитию.

**Описание комплексной программы, разработанной в Центре здоровья и развития им. Святителя Луки.** На базе метода DIR/Floortime и его принципов и технологий в Центре здоровья и развития им. Святителя Луки (г. Москва) была разработана комплексная программа помощи детям раннего и дошкольного возраста с РАС и другими нарушениями в развитии. Комплексность программы была обусловлена тем фактом, что аутистическое расстройство классифицируется в МКБ-10 как расстройство развития, что в свою очередь предполагает комплексный характер нарушений у детей. Как правило, у детей с РАС помимо нарушения общения

и социально-эмоциональной взаимности могут наблюдаться разные по выраженности нарушения экспрессивной и импрессивной речи, познавательного развития, зрительного восприятия, а также дисфункции сенсорной интеграции, трудности двигательного планирования, тонуса мышц, зрительно-моторной координации. Очевидно, что для успешной помощи особым детям, имеющим такого рода комплексные нарушения развития, и их семьям в большей степени будут подходить комплексные программы психолого-педагогической помощи, в рамках которых специализированное развивающее воздействие будет направлено на помощь особому ребенку в преодолении нескольких трудностей развития, а также на вовлечение семьи ребенка в процесс данной помощи.

Подход DIR/Floortime благодаря своей комплексности позволяет объединить усилия специалистов и родителей и создать план помощи ребенку. В рамках Центра здоровья и развития им. Святителя Луки в 2018 г. была создана подобная комплексная программа помощи детям раннего и дошкольного возраста, имеющим расстройства развития, и их семьям. Данная программа на организационном уровне представляет собой комплексный вариант занятий, в рамках которых в течение 1 учебного дня ребенок посещает 4 вида занятий, и каждое из них направлено на помощь ребенку в развитии определенных способностей. Охарактеризуем эти занятия более подробно.

**Терапия Floortime (40 мин)** имеет игровой формат и, как правило, проводится в присутствии и с активным участием близкого взрослого для данного ребенка. Сама терапия проводится специалистом-психологом, на игровом сеансе в обязательном порядке должен находиться близкий взрослый ребенка, который в зависимости от этапа работы может как занимать позицию наблюдателя, так и активно вовлекаться в игровое взаимодействие. На данном игровом сеансе, как правило, происходит супервизия родительской игры с ребенком с последующими рекомендациями, проводится работа по развитию эмоционального вовлечения близкого взрослого во взаимодействие с ребенком, поддерживаются отношения привязанности в диаде «ребенок—родитель». Основной целью сеанса Floortime является развитие у ребенка навыков, отраженных в ступенях социально-эмоционального развития, в зависимости от типа трудностей у конкретного ребенка. В первую очередь данная работа направлена на установление эмоционального контакта, навыка разделения эмоций, развитие общего и совместного внимания, двустороннего контакта, инициативы, совместной сюжетной игры.

**Занятие игрового логопеда-дефектолога (40 мин).** Проводится логопедом-дефектологом, имеющим переподготовку в рамках подхода DIR/Floortime, в присутствии (в некоторых случаях — с активным участием) родителей ребенка. Занятия проводятся в полуструктури-

рованном формате и направлены на развитие у ребенка мотивационно-потребностной сферы коммуникации, коммуникативных навыков, вербальных и невербальных средств общения, экспрессивной и импрессивной речи и ее когнитивной (восприятие, внимание, мышление и др.) и моторной базы, формирование прагматической компетенции речи, развитие интереса к познанию окружающего мира.

**Занятие кинезотерапией с элементами сенсорной интеграции (40 мин).** Проводится специалистом по кинезотерапии, прошедшим подготовку в рамках сенсорно-интегративной терапии по Дж. Айрис и подхода DIR/Floortime. В рамках данных занятий идет работа над развитием крупной и мелкой моторики, зрительно-моторной координации, навыков моторного планирования, регуляции тонуса мышц, работа с симптомами дисфункции сенсорной интеграции.

**Сенсорно-игровая группа (15–20 мин).** Занятие проводится в присутствии и с активным участием родителей. Цели группы — вовлечение детей в общие виды активности, развитие у них общего внимания, саморегуляции, понимание структуры процесса, очередности. Групповое занятие представляет собой набор активностей и фольклорных игр (например, хороводы, игра в «печку»), ритуалов приветствия и прощания.

В рамках нашей комплексной программы мы используем командный подход, смысл которого раскрывается в том, что все специалисты, задействованные в программе, разделяют и применяют в своей работе основные принципы модели DIR/Floortime, философию данного подхода и общий взгляд на помощь особым детям. Большое значение уделяется коммуникации и обмену опытом, что предполагает регулярное совместное обсуждение и анализ проведенных занятий на консилиуме для выработки совместной эффективной стратегии помощи конкретному ребенку и его семье.

Комплексные занятия по методу DIR/Floortime, как правило, проходят в формате регулярных посещений (2–3 раза в неделю) в течение учебного года. Кроме того, с родителями в обязательном порядке обсуждается необходимость самостоятельно работать с ребенком в формате Floortime ежедневно 6–8 раз в день по 15–20 мин.

**Характеристика оценочных шкал, применяемых в рамках нашего исследования.** Для оценки результатов нашего исследования были выбраны шкала адаптивного поведения Вайнленд (VABS) и шкала структурированного наблюдения FEAS.

**Шкала адаптивного поведения Вайнленд (Vineland Adaptive Behavior Scales, VABS)** — известный и общепринятый на международном уровне диагностический инструмент оценки детей от рождения до 18 лет 11 мес как с нормотипичным, так и с нарушенным развитием, широко используется в клинической, психолого-педагогической практике, а также в научно-исследовательских целях. Шкала представляет собой полуструк-

турированное интервью, в ходе которого на вопросы отвечают родители ребенка или люди из его ближайшего окружения.

Шкала оценивает 4 основные сферы жизнедеятельности: коммуникацию, повседневные житейские навыки, социализацию, моторные навыки; кроме того, шкала детализирует общий уровень адаптивности ребенка [5–8]. Методика позволяет представить индивидуальный статус в области адаптивного поведения и оценить его соответствие определенным возрастным нормативам.

Коммуникативная шкала представлена субшкалами:

- рецептивные способности, которые проявляются умением слушать и воспринимать услышанное;
- экспрессивные навыки, которые проявляются вербальными и невербальными способностями коммуникации, умением применять понятия и выражать собственные мысли;
- письменные способности, представляющие собой умение писать и читать, выражать свои мысли и эмоции в письменном виде.

Шкала повседневных житейских навыков, распределенных между следующими субшкалами:

- личные навыки: навыки по самообслуживанию, соблюдение личной гигиены, защита своего здоровья;
- домашние навыки: помощь взрослым в ведении домашних дел (уборка по дому, соблюдение чистоты в своей комнате и т.д.);
- общественные навыки: умение ориентироваться во времени и пространстве, владение правилами поведения в общественных местах.

Шкала социализации включает субшкалы:

- межличностное взаимодействие: умение распознавать эмоции других людей, навыки установления эффективного взаимодействия с окружающими;
- игры: умение играть с другими детьми, делиться, сотрудничать;
- навыки сотрудничества: владение и соблюдение общепризнанных норм и правил поведения в обществе, умение контролировать свое поведение.

Шкала моторных навыков содержит субшкалы:

- грубая моторика: владение координацией собственного тела;
- мелкая моторика: умение манипулировать мелкими предметами.

Шкала дезадаптивного поведения предполагает выявление проблем в поведении ребенка. Данная шкала используется с 5 лет. Так как в нашем исследовании участвовали дети младшего дошкольного возраста (до 37 мес), эта шкала не использовалась.

**Шкала FEAS** в теоретическом плане является практическим выражением теории развития функциональных социально-эмоциональных способностей ребенка, разработанной С. Гринспеном, Дж. Де Ганги и С. Уидер (2003) [9]. Шкала FEAS рассчитана на оценку

детей от 7 мес до 4 лет, которые находятся в группе риска или имеют трудности в развитии социальной активности, привязанности, взаимодействия в игре и эмоционального функционирования.

Кроме того, FEAS выявляет проблемы во взаимодействии у детей, находящихся в сложных семейных ситуациях или имеющих родителей, которых не могут обеспечить детям благоприятную среду развития.

Уникальность метода диагностики FEAS заключается в том, что он включает шкалу оценки как ребенка, так и воспитателя, и тем самым позволяет оценить не только уровень социально-эмоциональных особенностей детей, но и способности их родителей или лиц, их заменяющих, к эффективной поддержке взаимодействия с этими детьми на каждом из уровней [9].

Использование данной методики может способствовать развитию качественно иного подхода, в котором основной фокус работы направлен не на ребенка с нарушенным развитием, а на поддержку и развитие позитивного взаимодействия между ребенком и его значимыми взрослыми. Опросные листы шкалы FEAS представляют собой бланки, заполняемые отдельно для воспитателя (родителя или заменяющего его лица) и отдельно для ребенка.

В обоих опросных листах описываемые типы наблюдаемых поведенческих проявлений разбиты по 6 ступеням развития, выделенным С. Гринспеном и описанным в тексте выше.

FEAS представляет собой формальную систему кодирования поведения ребенка и воспитателя с использованием описанных выше 6 ступеней функционально-эмоционального развития.

При разработке методики FEAS С. Гринспен основывался на предположении о том, что стадии развития функциональных социально-эмоциональных способностей можно наблюдать посредством игрового взаимодействия между ребенком и значимым для него взрослым (воспитателем в широком значении слова). Шкала фокусируется на особенностях развития ребенка и способности взрослого обеспечивать и поддерживать взаимодействие с ним.

При помощи данной методики нельзя выявить какие-либо определенные нарушения в развитии, нельзя диагностировать, например, расстройство аутистического спектра, реактивное расстройство привязанности и т.д. Однако использование данных, полученных с помощью шкалы FEAS в сочетании с другими, более формальными методиками, позволяет составить развернутый профиль ребенка и наметить цели и задачи для помощи ребенку и семье [9]. С диагностической точки зрения FEAS позволяет обозначить зоны риска как в развитии, так и в степени родительской вовлеченности в процесс воспитания и, более того, потенциальные проблемы, например нарушения привязанности.

В 2019–2020 гг. шкала FEAS была переведена на русский язык. Также было проведено исследование, цель которого состояла в проверке способности русифицированной версии шкалы FEAS выявлять те же особенности развития эмоциональной сферы у детей с РАС от 2 до 4 лет, которые позволяет выявлять авторская англоязычная версия шкалы [11]. Результаты исследования подтвердили наличие согласованности оценок наблюдателей с использованием коэффициента альфа Кронбаха. Полученный в российском исследовании коэффициент согласованности на уровне 0,8 соответствует значениям, полученным авторами англоязычного исследования 2001 г. Нормативные значения также совпали со значениями авторского исследования [11].

Процесс диагностики организован следующим образом. Психолог просит взрослого играть с ребенком в течение 15 мин, как обычно, и выявляет при этом особенности игрового поведения. В ходе игры используются наборы символических, тактильных игрушек и игрушки для подвижных игр, в которых задействована крупная моторика. Баллы, выставленные за символические и сенсорные игры, вводятся в соответствующие столбцы чек-листа. Третий столбец предназначен для ситуации, когда экзаменатор целенаправленно выявляет особенности поведения ребенка.

**Цель настоящего исследования** — оценка динамики комплексной ранней психолого-педагогической помощи детям 3 лет с РАС на основе подхода DIR/Floortime.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Исследование проводилось на базе Центра здоровья и развития им. Святителя Луки. В экспериментальную группу вошли 18 детей в возрасте 3 лет (36–47 мес) с установленным детским психиатром диагнозом детского аутизма F84.0, реабилитация которых проводилась в рамках подхода DIR/Floortime. Контрольную группу составили 19 детей такого же возраста и с этим же диагнозом, которые не проходили данную реабилитацию. С детьми экспериментальной группы занятия проводились сертифицированными специалистами DIR/Floortime индивидуально 2–3 раза в неделю. В этих занятиях были задействованы родители, которые таким образом проходили обучение с целью научиться использовать принципы подхода DIR/Floortime в повседневном общении с ребенком.

Исследование проводилось в период с мая по октябрь 2021 г.

Диагностические замеры проводились дважды: до начала реабилитации и по окончании реабилитационного курса. Продолжительность реабилитационного курса составила 3 мес. Диагностические замеры среди детей контрольной группы также проводились дважды: в мае и октябре 2021 г. В промежутке между замерами дети не проходили каких-либо коррекционных и реабилитационных программ. 10 детей (53 %) из контрольной груп-

пы посещали бассейн «Акваклуб Акуленок», 9 (47 %) — индивидуальные занятия с дефектологом. Заполнение диагностических методик Вайнленд и FEAS осуществлялось при личном наблюдении за детьми в процессе занятий, некоторые пункты опросника Вайнленд заполнялись на основе результатов опроса родителей.

В ходе исследования состав экспериментальной группы изменился, и до конца исследования дошли только 14 детей из 18. Соответственно в 1-м замере участвовали 18 детей из экспериментальной группы и 19 из контрольной, во 2-м замере — 14 детей из экспериментальной группы и 19 из контрольной.

Для выявления достоверности полученных результатов использовались статистические критерии Манна–Уитни и Т-критерий Уилкоксона.

### Результаты

**Методика «Шкала адаптивного поведения Вайнленд».** На рис. 1 представлено сравнение средних показателей по шкалам адаптивного поведения у детей экспериментальной группы. По шкале «Коммуникация» соотношение максимально возможного в данной шкале балла (14) и среднего балла экспериментальной группы (2,7) демонстрирует, что экспрессивные навыки у детей экспериментальной группы до начала реабилитации находились на крайне низком уровне.

При 2-м замере установлено, что экспрессивные навыки за период прохождения реабилитации значительно улучшились: средний балл по группе составил 7,15.

На рис. 1 представлены результаты детей экспериментальной группы по шкале «Повседневные житейские навыки»; они также находились на крайне низком уровне развития. Об этом свидетельствует соотношение максимально возможного в данной шкале балла (18) и среднего балла экспериментальной группы (3). После прохождения курса реабилитации повседневные житейские навыки существенно улучшились: средний балл составил 8,25.

Также на рис. 1 представлены показатели детей экспериментальной группы по шкале «Социализация»; до начала реабилитации они были очень низкими (средний балл составлял 0,91 при максимальном для данной шкалы значении, равном 8). При 2-м замере установлено, что навыки межличностного взаимодействия и сотрудничества за период прохождения реабилитации существенно улучшились: средний балл по группе составил 3,71.

Что касается значений шкалы «Моторные навыки» у детей, входящих в экспериментальную группу, то на начальном этапе исследования наблюдался достаточный уровень развития моторных навыков, а по окончании исследования они улучшились (табл. 1). В табл. 1 представлены выводы статистического анализа по Т-критерию Уилкоксона динамики результатов у детей экспериментальной группы.

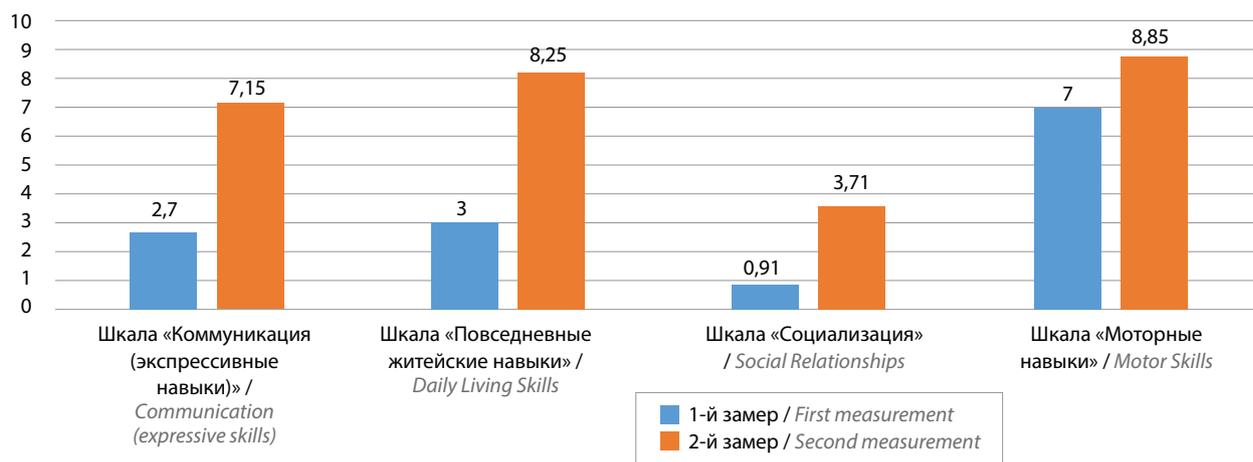


Рис. 1. Сравнение средних показателей шкал адаптивного поведения Вайнленд у детей экспериментальной группы  
Fig. 1. Comparing mean Vineland Adaptive Behavior Scale scores in children from the experimental group

Данные табл. 1 демонстрируют, что в результате курса реабилитации DIR/Floortime у детей экспериментальной группы была достигнута значительная положительная динамика в развитии навыков, определяющих адаптивное поведение – навыков вербальной коммуникации и навыков, которые обеспечивают социализацию ребенка (межличностного взаимодействия и сотрудничества).

Переходим к анализу показателей адаптивного поведения детей контрольной группы (рис. 2).

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

Экспрессивные навыки по шкале «Коммуникация» у детей контрольной группы при 1-м замере находились на крайне низком уровне развития, на это указывает соотношение максимально возможного по данной шкале балла (14) и среднего балла контрольной группы (3,95). При 2-м замере установлено, что экспрессивные навыки в ходе естественного развития детей (без получения коррекционной терапии) немного улучшились – средний балл составил 4,35.

Повседневные житейские навыки у детей контрольной группы при 1-м замере были на крайне низком уровне развития, о чем свидетельствует соотношение максимально возможного в данной шкале балла (18) и среднего балла группы (3,3). При 2-м замере определено, что данные навыки спустя 4 мес улучшились: средний балл по группе составил 4,6.

Показатели навыков, объединенных в шкале «Социализация», у детей контрольной группы при 1-м диагностическом замере находились на крайне низком уровне развития (средний балл составлял 1,35 при максимально возможном в данной шкале значении, равном 8). При 2-м замере установлено, что навыки межличностного взаимодействия и сотрудничества на протяжении 3 мес улучшились: средний балл по группе составил 2,25.

Развитие моторных навыков также находится на среднем уровне.

В табл. 2 представлен итог корреляционного анализа по Т-критерию Уилкоксона динамики результатов у детей контрольной группы.

Таблица 1. Динамика изменения показателей у детей экспериментальной группы

Table 1. Changes in the parameters of children from the experimental group

Корреляция Correlation	Шкала «Коммуникация (экспрессивные навыки)» Communication (expressive skills)	Шкала «Повседневные житейские навыки» Daily Living Skills	Шкала «Социализация» Social Relationships	Шкала «Моторные навыки» Motor Skills
	0,001*	0,003*	0,019	0,005*

Примечание. Уровень значимости ( $p$ )  $\leq 0,05$ .

\*Отмечены значимые корреляции, т.е. по данным шкалам выявлена положительная динамика.

Note. Significance level ( $p$ )  $\leq 0.05$ .

\*Significant correlations, i.e. positive dynamics detected using the scales.

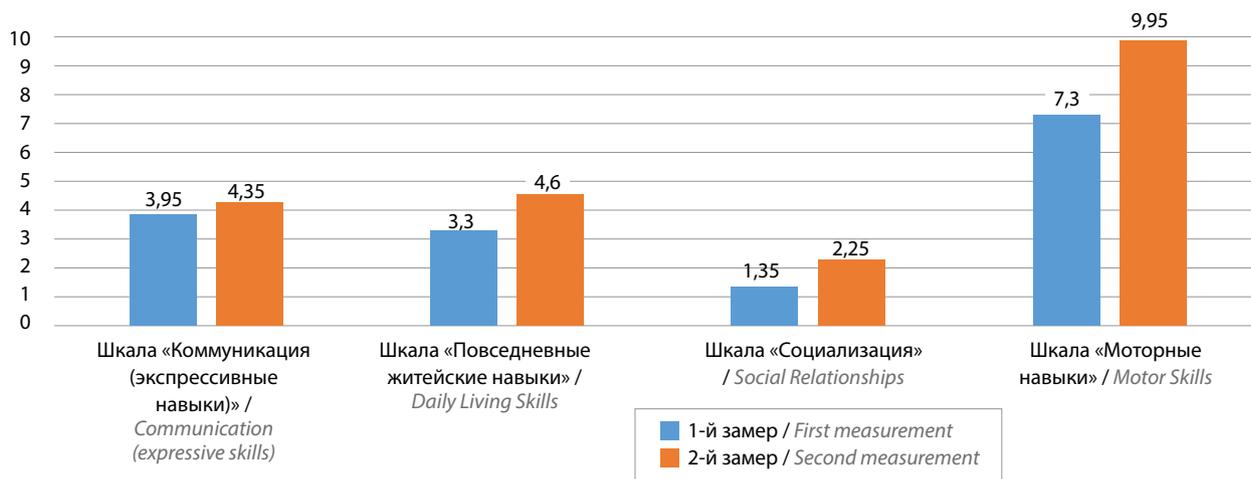


Рис. 2. Сравнение средних показателей шкал адаптивного поведения Вайнленд у детей контрольной группы  
Fig. 2. Comparing mean Vineland Adaptive Behavior Scale scores in children from the control group

Эти данные показывают, что в ходе естественного развития (при отсутствии коррекционного воздействия) у детей контрольной группы отмечена положительная динамика в развитии навыков, отвечающих за моторное развитие, а также улучшение повседневных житейских навыков. Но в целом улучшение навыков, характеризующих адаптивное поведение и его составляющие, у детей контрольной группы являлось незначительным. Некоторое улучшение навыков, соответствующих данным шкалам, можно объяснить естественным развитием и взрослением ребенка.

**Методика FEAS.** Данные по методике FEAS переведены в доли. На рис. 3 представлены средние баллы результатов у детей экспериментальной группы, полученных по методике FEAS.

Как следует из данных, представленных на рис. 3, в результате курса реабилитации, проведенного в рамках подхода DIR/Floortime, развитие получили все основные способности, имеющие отношение к функционально-эмоциональной сфере. Отметим, что наибольшее развитие получила такая способность, как формирование взаимоотношений, привязанности и вовлеченности, наименьшее – построение логических мостов и связь

между отдельными идеями, а также организация поведения, решение социальных задач, чувство «Я».

На рис. 4 представлены результаты детей контрольной группы по методике FEAS.

Согласно рис. 4, у детей с аутизмом, не получавших комплексной коррекционной помощи, немного улучшились все основные способности, имеющие отношение к функционально-эмоциональной сфере, но динамика этих улучшений менее выражена по сравнению с детьми экспериментальной группы.

В табл. 3 представлен итог статистического анализа по Т-критерию Уилкоксона динамики результатов у детей контрольной и экспериментальной групп.

Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют положительную динамику у детей экспериментальной группы по шкалам, оценивающим саморегуляцию и интерес ребенка к миру: формирование взаимоотношений, привязанности и вовлеченности; двусторонняя, преднамеренная коммуникация; использование символов и создание эмоционально значимых идей; построение логических мостов и связь между отдельными идеями. Также отслеживается динамика по шкале «Общий балл».

Таблица 2. Динамика изменения показателей у детей контрольной группы

Table 2. Changes in the parameters of children from the control group

Корреляция Correlation	Шкала «Коммуникация (экспрессивные навыки)» Communication (expressive skills)	Шкала «Повседневные житейские навыки» Daily Living Skills	Шкала «Социализация» Social Relationships	Шкала «Моторные навыки» Motor Skills
	0,018	0,001*	0,010	0,001*

Примечание. Уровень значимости ( $p$ )  $\leq 0,05$ .

\*Отмечены значимые корреляции, т.е. по данным шкалам выявлена положительная динамика.

Note. Significance level ( $p$ )  $\leq 0.05$ .

\*Significant correlations, i.e. positive dynamics detected using the scales.

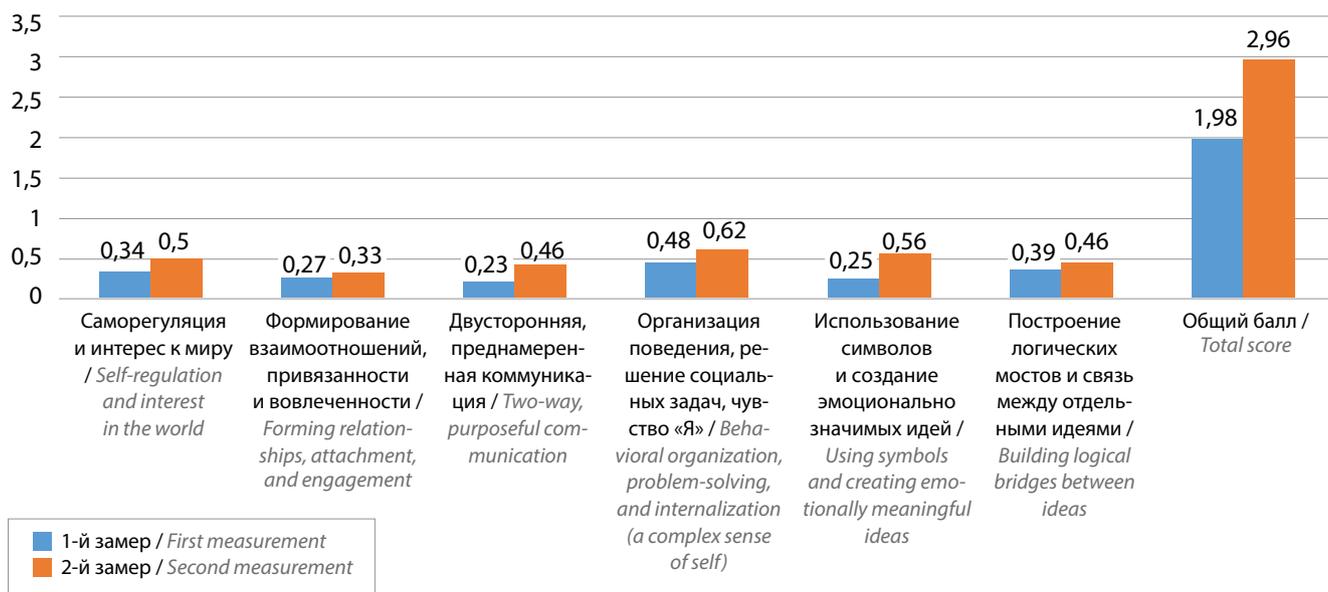


Рис. 3. Сравнение средних показателей шкал методики FEAS у детей экспериментальной группы  
Fig. 3. Comparison of mean FEAS scores in children from the experimental group



Рис. 4. Сравнение средних показателей шкал методики FEAS у детей контрольной группы  
Fig. 4. Comparison of the mean FEAS scores in children from the control group

Таблица 3. Динамика изменения показателей методики FEAS у детей контрольной и экспериментальной групп  
Table 3. Changes in the FEAS scores in children from the experimental and control groups

Шкала / Scale	Уровень значимости / Significance	
	Контрольная группа / Control group	Экспериментальная группа / Experimental group
Саморегуляция и интерес к миру / Self-regulation and interest in the world	0,004*	0,001*
Формирование взаимоотношений, привязанности и вовлеченности / Forming relationships, attachment, and engagement	0,109	0,001*

Окончание табл. 3  
End of table 3

Шкала Scale	Уровень значимости Significance	
	Контрольная группа Control group	Экспериментальная группа Experimental group
Двусторонняя, преднамеренная коммуникация Two-way, purposeful communication	0,083	0,001*
Организация поведения, решение социальных задач, чувство «Я» Behavioral organization, problem-solving, and internalization (a complex sense of self)	0,038	0,05
Использование символов и создание эмоционально значимых идей Using symbols and creating emotionally meaningful ideas	0,102	0,001*
Построение логических мостов и связь между отдельными идеями Building logical bridges between ideas	0,011	0,002*
Общий балл Total score	0,11	0,001*

**Примечание.** Уровень значимости ( $p \leq 0,05$ ).

\*Отмечены значимые корреляции, т.е. по данным шкалам выявлена положительная динамика.

Note. Significance level ( $p \leq 0.05$ ).

\*Significant correlations, i.e. positive dynamics detected using the scales.

## Выводы

Таким образом, в ходе исследования была выявлена значимая положительная динамика у экспериментальной группы детей с РАС, получавших комплексные занятия в рамках подхода DIR/Floortime. Данная положительная динамика наблюдалась по таким показателям, как «экспрессивная коммуникация» (шкала Вайнленд), «формирование взаимоотношений, привязанности и вовлеченности» (шкала FEAS), «двусторонняя предметная коммуникация» (шкала FEAS), «использование символов и создание эмоционально значимых идей» (шкала FEAS), «построение логических мостов и связь между отдельными идеями» (шкала FEAS). Наличие подобной динамики может свидетельствовать о том, что у детей, получавших комплексную помощь на основе подхода DIR/Floortime в Центре здоровья и развития им. Святителя Луки, улучшились такие способности, как способность сообщать о своих желаниях другим с помощью жестов, вопросительных взглядов, мимики, выразительных движений тела, отдельных слов, фразовой речи; способность

разделять переживание с партнером, обмениваться эмоциями, получать удовольствие от контакта; способность проявлять инициативу для общения и игры, поддерживать двустороннее взаимодействие; способность разыгрывать сценарии в символической игре, использовать слова и фразы для общения; способность выстраивать различные сюжеты в игре, связывая различные идеи.

Как известно, трудности речи, общения и эмоционального контакта являются одними из основных негативных симптомов РАС у детей. На наш взгляд, разработанная нами комплексная программа помощи детям раннего возраста и их семьям, направленная на компенсацию подобных нарушений, является востребованной и эффективной как раз во многом благодаря своей непосредственной нацеленности на базовые дефициты развития, наблюдающиеся у детей с РАС. Вовлечение родителей особых детей в процесс помощи ребенку, поддержка отношений привязанности в диаде «ребенок—значимый взрослый» также способствуют повышению эффективности нашей программы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Айрес Э.Дж. Ребенок и сенсорная интеграция. Понимание скрытых проблем развития. М.: Теревинф, 2009. 272 с. Ayres A.J. Sensory integration and the child. Understanding hidden development problems. Moscow: Terevinf, 2009. 272 p. (In Russ.)
2. Боулби Дж. Привязанность. М.: Гардарики, 2003. 477 с. Bowlby J. Attachment. Moscow: Gardariki, 2003. 477 p. (In Russ.)
3. Гринспен С., Уидер С. На «ты» с аутизмом: использование методики Floortime для развития отношений, общения и мышления. М.: Теревинф, 2013. 512 с. Greenspan S., Wieder S. Engaging autism: using the floortime approach to help children relate, communicate, and think. Moscow: Terevinf, 2013. 512 p. (In Russ.)
4. Романовский Н.В., Азирова А.А. Ребенок и семья в подходе DIR/Floortime. Психология и психотерапия семьи 2020;(2). Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/rebenok-i-semya-v-podhode-dir-floortime>. Romanovskiy N.V., Azirova A.A. Child and family in the DIR/Floortime approach. Psikhologiya i psikhoterapiya semyi = Psychology and Psychotherapy of the Family 2020;(2). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rebenok-i-semya-v-podhode-dir-floortime>. (In Russ.)
5. Сайфутдинова Л.Р., Сударикова М.А. Оценка уровня развития адаптации ребенка с помощью шкалы Вайнленд. Школа здоровья 2004;(1):48–56. Sayfutdinova L.R., Sudarikova M.A. Assessment of the level of development and adaptation in a child using the Vineland Adaptive Behavior Scale. Shkola zdorovya = Health School 2004;(1):48–56. (In Russ.)
6. Сайфутдинова Л.Р. Использование шкалы Вайнленд при диагностике больных аутизмом и синдромом Аспергера (по материалам зарубежной печати). Аутизм и нарушения развития 2003;(2):51–7. Sayfutdinova L.R. Utility of the Vineland Adaptive Behavior Scale in the diagnosis of autism and Asperger's syndrome (based on foreign publications). Autizm i narusheniya razvitiya = Autism and Developmental Disorders 2003;2:51–7. (In Russ.)
7. Сайфутдинова Л.Р. Особенности адаптивного поведения детей с разными вариантами дизонтогенеза. Детский аутизм: исследования и практика 2008:125–32. Sayfutdinova L.R. Features of adaptive behavior of children with different variants of dysontogenesis. Detskiy autizm: issledovaniya i praktika = Children's Autism: Research and Practice 2008:125–32. (In Russ.)
8. Carter A.S., Volkmar F.R., Sparrow S.S. et al. Vineland Adaptive Behavior Scales: the supplementary norms for individuals with autism. J Autism Dev Disord 1998;28(4):287–302. DOI: 10.1023/a:1026056518470
9. Greenspan S.I., De Gangi G., Wieder S. The Functional Emotional Assessment Scale (FEAS). Interdisciplinary Council on Developmental and Learning Disorders, 2<sup>nd</sup> edn, 2003.
10. Hess E. DIR®/Floortime™: Evidence based practice towards the treatment of autism and sensory processing disorder in children and adolescents. Int J Child Health Hum Develop 2013;6(3). Retrieved from: <http://www.centerforthe developingmind.com/sites/default/files/IJCHD-2013-6-Hess-Floortime.pdf>
11. Romanovsky N.V., Itskovich G., Strikha O.E. Trialability of FEAS Structured Observation Scale on a Sample of Russian-Speaking Children. In: Education of Children with Special Needs. Springer, 2022. 480 p. DOI: 10.1007/978-3-031-13646-7

**Благодарности.** Автор выражает благодарность выпускнице факультета клинической и специальной психологии Московского государственного психолого-педагогического университета В.В. Кравчук за неоценимую помощь в сборе и обработке данных, использованных для написания этой статьи.

**Acknowledgements.** The author thanks V.V. Kravchuk, graduate of the Faculty of Clinical and Special Psychology, Moscow State Psychological and Pedagogical University, for her essential help with data collection and processing.

**ORCID автора / ORCID of author**

Н.В. Романовский / N.V. Romanovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-2467-9578>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства просвещения РФ ФГБНУ «Институт коррекционной педагогики Российской академии образования» № 073-00028-22-00.

**Funding.** This study was funded by the State assignment of the Ministry of Education “Institute of Correctional Pedagogy, Russian Academy of Education” No. 073-00028-22-00.

**Статья поступила:** 20.09.2022. **Принята к публикации:** 17.12.2022.

**Article submitted:** 20.09.2022. **Accepted for publication:** 17.12.2022.

# Динамическое электроэнцефалографическое исследование лиц, перенесших легкую форму COVID-19

С.А. Гуляев

ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

**Контакты:** Сергей Александрович Гуляев [s.gulyaev73@gmail.com](mailto:s.gulyaev73@gmail.com)

**Введение.** Термин «постковидный синдром» прочно закрепился в медицинской терминологии, однако многие аспекты его клинических проявлений изучены недостаточно.

**Цель исследования** – установление характера и выраженности изменений биоэлектрической активности головного мозга у перенесших SARS-CoV-2, а также их взаимосвязи со сформировавшимися клиническими неврологическими и нейропсихологическими синдромами в период реконвалесценции.

**Материалы и методы.** Проведено динамическое обследование 38 человек, перенесших COVID-19 и вернувшихся к привычному образу жизни и выполнению профессиональных обязанностей. Нейрофизиологические исследования проводились с помощью системы EGI-GES-300 (128 каналов). Описательная характеристика электроэнцефалограмм базировалась на методе исследования спектральной плотности электроэнцефалографического сигнала на поверхности скальпа, а динамические характеристики сигнала исследовались с помощью фиксации электроэнцефалографических микросостояний посредством метода Д. Леммона и Т. Кенинга.

**Результаты и выводы.** В проведенном исследовании была реализована относительно новая диагностическая методика изучения когнитивных нарушений на основе анализа электроэнцефалографических микросостояний, позволявшая выявить признаки функциональной перестройки нейрональных макросетей головного мозга и проследить характерную адаптацию человека в период реконвалесценции.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, электроэнцефалография, электроэнцефалографические микросостояния, восстановление, мозговая активность

**Для цитирования:** Гуляев С.А. Динамическое электроэнцефалографическое исследование лиц, перенесших легкую форму COVID-19. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):44–53. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-44-53

## Dynamic electroencephalographic study of persons – mild COVID-19 convalescents

S.A. Gulyaev

Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Sergey Aleksandrovich Gulyaev [s.gulyaev73@gmail.com](mailto:s.gulyaev73@gmail.com)

**Background.** The term “postcovid syndrome” is firmly entrenched in medical terminology, but many aspects of its clinical manifestations are not well understood.

**Aim.** To establish the presence of the nature and severity of changes in the bioelectrical activity of the brain in COVID-19 survivors, as well as their relationship with the formed clinical neurological and neuropsychological syndromes during convalescence.

**Materials and methods.** A dynamic study was conducted of 38 COVID-19 survivors returning to work. Neurophysiological studies were carried out using the EGI-GES-300 system (128 channels). The descriptive characteristics of electroencephalograms were built on the method of studying the spectral density of the electroencephalographic signal on the surface of the scalp, and the dynamic characteristics of the signal were studied by fixing electroencephalographic microstates, using the method of D. Lemmon and T. Kenning.

**Results and conclusions.** In the study, a relatively new diagnostic technique for studying cognitive impairments based on the analysis of electroencephalographic microstates was implemented, which made it possible to identify signs of functional restructuring of the neuronal macronetworks of the brain and trace the characteristic adaptation of a person during the period of convalescence.

**Keywords:** new coronavirus infection, electroencephalography, electroencephalographic microstates, recovery, brain activity

**For citation:** Gulyaev S.A. Dynamic electroencephalographic study of persons – mild COVID-19 convalescents. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(4):44–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-44-53

## Введение

Термин «постковидный синдром» прочно закрепился в медицинской терминологии, однако многие аспекты его клинических проявлений изучены недостаточно. Особый интерес представляют характер возможного воздействия SARS-CoV-2 на центральную нервную систему (ЦНС) и закономерности формирования различных нарушений ее функций, включая когнитивные, в период реконвалесценции.

Согласно складывающимся представлениям, влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на ЦНС не вызывает сомнений, при этом считается, что SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, может проникать в ЦНС двумя путями: гематогенным и нейронным, однако быстро обезвреживается, в связи с чем клинически значимых поражений мозгового вещества и его оболочек обычно не наблюдается [4, 21]. В то же время описание неврологических проявлений при SARS-CoV-2 [14] свидетельствуют, что чаще всего при данной инфекции имеются общемозговые симптомы, такие как головная боль и головокружение (13,1–16,8 % случаев), а также anosmia и гипогевзия/агевзия (до 83 % наблюдений). Цереброваскулярные события регистрируются с частотой от 2 до 17 %, судороги отмечаются в 1 % случаев (что не превышает их частоту в популяции). Это позволило предположить вторичный генез данных осложнений вследствие гипоксических и электролитных нарушений, а также воздействия продуктов иммунного ответа.

В работе на грызунах и клеточных культурах нервных клеток человека E. Song и соавт. [16] продемонстрировали инвазию вирусной РНК в клетки и последующую массовую гибель нейронов. Однако клинические отчеты о прямом поражении вещества мозга в виде менингоэнцефалита единичны [3, 9, 20]. Клинические проявления энцефалопатии при COVID-19 встречались в 40 % случаев (согласно данным J. Helms и соавт.) [5]. Аутопсия погибших от COVID-19 [10, 12, 15] выявила транскрипты вирусной РНК в ткани черепно-мозговых нервов, а также вирусные белки в эндотелиальных клетках обонятельной луковицы.

Как следует из сказанного выше, основные неврологические проявления SARS-CoV-2 характеризуются

общемозговой неврологической симптоматикой и/или поражением отдельных черепно-мозговых нервов; структурные изменения мозговой ткани даже при их наличии требуют исключения иных причин.

Не вполне ясным остается генез нейропсихологических нарушений, наблюдаемых при SARS-CoV-2-инфекции примерно у 25 % больных (по данным системного обзора [18]). Так, J.P. Rogers и соавт. [13] констатировали, что в большинстве случаев имеют место расстройства тревожно-фобического (8,5–28,8 %) и депрессивного (9,5–16,5 %) спектра, однако при тяжелом течении SARS-CoV-2-инфекции их причиной чаще всего является не собственно воздействие вируса, а стрессовое состояние, связанное с фактом заболевания, изоляцией, пребыванием в палате интенсивной терапии, страхом смерти или развития разнообразных осложнений в будущем.

В этих обстоятельствах определенный интерес представляют диагностические методы, способные объективизировать клинические проявления с точки зрения изменений функций ЦНС и особенно корковых структур головного мозга, но, по данным метаанализа 12 электроэнцефалографических (ЭЭГ) исследований, включавших 308 пациентов, у заболевших новой коронавирусной инфекцией в подавляющем большинстве случаев регистрировались неспецифические изменения, пароксизмальная активность наблюдалась в 20,3 % случаев, а подтвержденные электроэнцефалографически судороги и эпилептический статус – в 2,05 % [6].

Примерно к тем же выводам пришли A.M. Petrescu и соавт., объяснившие появление специфических ЭЭГ-изменений тяжестью состояния пациентов, общей ишемией–гипоксией и развитием в связи с вышеперечисленным вторичной неврологической патологией [12].

Следовательно, нейрофизиологические исследования, проводимые ранее, подтвердили отсутствие специфических и фокальных изменений биоэлектрической активности корковых структур у заболевших новой коронавирусной инфекцией. Такие результаты являются вполне ожидаемыми, так как воздействие SARS-CoV-2, несмотря на наличие прямых путей проникновения в нервную ткань, характеризуется

диффузными процессами без фокальной деструкции нервных клеток, что, вероятно, сопровождается общими изменениями биоэлектрической активности мозга, соответствующими различным нейропсихологическим синдромам. Объективизация подобных «общемозговых» изменений требует применения несколько иных методологических подходов.

Одной из перспективных объективных методик выделения и регистрации обозначенных процессов является анализ квазистабильных процессов изменения — ЭЭГ-микросостояний, предложенный D. Lehmann и соавт. [7]. ЭЭГ-микросостояния определяются как короткие (100 мс) периоды квазистабильности топографических характеристик распределения ритмической ЭЭГ-активности по скальпу, с быстрыми сменами активности без переходных вариантов. Их функциональная интерпретация основана на представлениях Vaughan (1982), Lehmann и соавт. (1987), согласно которым стабильное состояние генерируется скоординированной активностью отдельных нейронных макросетей, выполняющих одну или схожие функции. Продолжительность отдельного микросостояния может отражать сохранность структуры единичной макросети, а смена одного микросостояния на другое — передачу активности между отдельными макросетями.

С.М. Michel и Т. Koenig [8] пришли к выводу, что длительность микросостояния может интерпретироваться как отражение сохранности и стабильности функционирования лежащей в его основе нейронной сборки, а частота регистрации — как активность (активация) лежащих в его основе нейронных генераторов во время выполнения отдельной мозговой функции.

В настоящее время последовательность ЭЭГ-микросостояний рассматривается многими исследователями как прямое отражение состояния базовых механизмов реализации высших нервных функций, изменяющегося при поражениях и заболеваниях [19]. Методика может быть использована для выявления признаков когнитивных дисфункций, развившихся, в частности, после COVID-19.

**Целью** настоящего исследования явилось установление характера и выраженности изменений биоэлектрической активности головного мозга у перенесших SARS-CoV-2, а также их взаимосвязи со сформировавшимися клиническими неврологическими и нейропсихологическими синдромами в период реконвалесценции.

### Материалы и методы

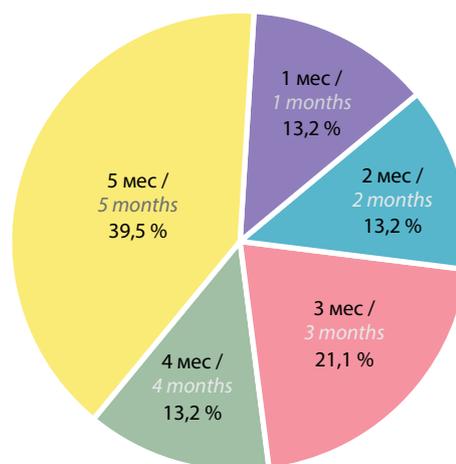
**Общая характеристика участников. Основная группа исследования.** Проведено динамическое обследование 38 человек, перенесших COVID-19 и вернувшихся к привычному образу жизни и выполнению профессиональных обязанностей. Возраст обследованных составлял в среднем 39 лет, минимальный возраст

участников составил 24 года, максимальный — 56 лет. Обследования проводились в срок от 1 до 5 мес после возвращения заболевших к труду (см. рисунок). Все участники были работниками системы здравоохранения, получившими соответствующее специальное образование.

Пациенты были обследованы клинически и нейропсихологически (с помощью шкалы МОСА). Средний балл составил 26,4, максимальное его значение — 28, а минимальное — 25, что характеризовало нормальный нейропсихологический фон у всех участников исследования и отсутствие клинически значимых когнитивных дисфункций.

Проведенная магнитно-резонансная томография с использованием протоколов T1-, T2-изображений, режимов с подавлением сигнала и диффузией выявила изменения только у 2 (5 %) участников. Обнаруженные изменения в 1-м случае были представлены хроническим тромбозом венозных синусов, а во 2-м — болезнью малых сосудов. Обе находки не были связаны с перенесенной SARS-CoV-2-инфекцией.

Практически все участники исследования характеризовались как люди в состоянии выздоровления, не имеющие клинических проявлений основного заболевания, поэтому не имеющие противопоказаний к выполнению своих трудовых обязанностей. Такой выбор был обусловлен исключением возможного развития вторичных повреждений ЦНС, вызванных продолжительной ишемией—гипоксией, тромбоэмболическими осложнениями, а также дистресс-синдромом, обусловленным пребыванием в условиях отделения интенсивной терапии.



Распределение участников основной группы по периодам реконвалесценции  
Distribution of participants in the main group by periods of convalescence

**Контрольная группа сравнения.** Контрольную группу составили 40 добровольцев — практически здоровых лиц; возраст участников исследования варьировал от 19 до 60 лет, средний возраст составил  $32,37 \pm 9,44$  года,

что в целом соответствовало показателям основной группы. Образование добровольцев также соответствовало таковому участников основной группы; на момент исследования работали 35 (87 %) человек. Большинство добровольцев (37 (93 %)) проживали в семье. Ограничения трудоспособности у участников исследования отсутствовали. Большинство испытуемых (38 (95,7 %)) были правшами.

**Общая характеристика методов.** Нейрофизиологические исследования проводились с помощью системы EGI-GES-300 (128 каналов). Описательная характеристика электроэнцефалограмм была построена на методе исследования спектральной плотности ЭЭГ-сигнала на поверхности скальпа, а динамические характеристики сигнала исследовались с помощью фиксации ЭЭГ-микросостояний посредством метода Д. Леммона и Т. Кенинга [8, 11] и с нахождением пиков частот с помощью кластерного анализа по методу распыления–агломерации, позволяющему с большей точностью определить доминирующее топографическое состояние, чем метод к-средних. Все расчеты были проведены с помощью плагина Microstates программного пакета EEGLAB, адаптированного к использованию в математической среде GNU Octave, под управлением операционной системы Linux Mate 10.04.

Использованный в исследовании плагин Microstates позволяет выделить 18 классов ЭЭГ-микросостояний, но, согласно рекомендациям Т. Кoenig [8], мы выбрали 4 микросостояния для каждой группы, имеющие наибольшую репрезентативность, пометив их как класс 1–4 в соответствии с их сходством с ранее представленными данными других исследований. Процедура выделения и анализа ЭЭГ-микросостояний была следующей.

После удаления из нативной ЭЭГ-записи артефактной активности физического и физиологического характера с помощью процедуры анализа независимых компонент сигнала проводили определение основных классов ЭЭГ-микросостояний (от 3 до 6) посредством анализа пиковой активности общей частотной плотности электроэнцефалограммы на поверхности скальпа. Выбирали 4 основных класса с наименьшей вариабельностью и наибольшей репрезентативностью: класс 1 – активность правой лобно-височной области, отвечающей за восприятие новой информации; класс 2 – активность левой лобно-височной области – активация процессов кратковременной (оперативной памяти); класс 3 – лобно-центральные отделы; класс 4 – активность лобных отделов коры головного мозга. Таким образом, из выбранных классов ЭЭГ-микросостояний 2 несимметричных класса (1-й и 2-й) отвечали за восприятие, а остальные 2 – 3-й и 4-й – за переработку информации.

Впоследствии для каждой группы проводилось сравнение 4 выбранных микросостояний с мгновенными картами потенциала кожи головы в электроэнцефалограмме

каждого участника с коррекцией артефактов с использованием процедуры конкурентной подгонки. Для каждого участника были вычислены продолжительность существования (duration) и вклад (contribution) каждого микросостояния в общую карту активности (данный показатель еще называют степенью покрытия – coverage). Считается, что эти величины отражают активность мозговых сборок – микросетей, участвующих в процессе реализации мозговых функций [7, 8].

Показатель частоты регистрации микросостояния в 1 с (occurence) отражал характеристику организации мозговой активности в нейросетях, ответственных за реализацию каждого из микросостояний, косвенно характеризуя их структурную сохранность.

**Анализ и обработка полученных данных.** Для расчетов достоверности полученных результатов использовались программные комплексы со свободно распространяемым исходным кодом в среде операционных систем Linux Mate/GNU, в частности языковая среда GNU Octave и программный пакет обработки статистической информации GNU PSPP.

## Результаты

Факторный анализ полученных данных позволил выделить 3 основные независимые величины (фактора): 1 – временной фактор; 2 – изменения ЭЭГ-активности; 3 – возрастной фактор. Остальные показатели, такие как характер изменений по данным магнитно-резонансной томографии и результаты нейропсихологического тестирования MoCa, не обнаруживали различий с таковыми у здоровых испытуемых, потому не рассматривались в качестве влияющих величин (табл. 1).

**Общие изменения ЭЭГ-характеристик у лиц, перенесших SARS-CoV-2.** В 1-й месяц после перенесенного заболевания в 100 % случаев регистрировались общемозговые неврологические симптомы в виде слабости, утомляемости, нарушения внимания и запоминания, однако проведенное нейропсихологическое обследование (с помощью шкал МОСА и MMSE) не обнаруживало значимых отклонений от нормы.

Тем не менее при анализе результатов рутинного ЭЭГ-исследования было обнаружено, что эти пациенты в 1-й месяц реконвалесценции в 100 % случаев имели изменения общей ЭЭГ-картины в виде нарушений зональных различий и преобладания быстрых форм биоэлектрической активности. В дальнейшем данные изменения регрессировали в течение 4–5 мес (табл. 2).

К 5-му месяцу наблюдались регресс клинических проявлений и нормализация ЭЭГ-паттерна. В то же время медленноволновые паттерны (как показатель структурной перестройки нервной ткани) не были характерны для пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, а выявление иных ритмических паттернов не коррелировало с изменениями клинических характеристик.

**Таблица 1.** Факторный анализ данных: матрица компонент

**Table 1.** Factor analysis: matrix of components

Показатель Parameter	Фактор Factor		
	1	2	3
Время, прошедшее после коронавирусной инфекции Time since coronavirus infection	0,81	–	–
Субъективная симптоматика Subjective symptoms	0,73	–	–
Быстрая электроэнцефалографическая активность Fast electroencephalographic activity	0,9	–	–
Медленная электроэнцефалографическая активность Slow electroencephalographic activity	–	–0,79	–
Электроэнцефалограмма без значимых нарушений Electroencephalogram without significant changes	–0,86	–	–
Другие ритмы Other rhythms	–	–0,81	–0,3
Возраст Age	–	0,3	–0,88

Полученные сравнения подтвердили наличие неспецифических диффузных изменений активности мозга у лиц, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию, однако несомненный интерес представлял сам механизм возникновения этих нарушений, который мы постарались проанализировать с помощью исследования изменений характеристик ЭЭГ-микросостояний.

**Исследование изменений показателей ЭЭГ-микросостояний у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от времени реконвалесценции.** Анализ ЭЭГ-микросостояний лиц контрольной группы позволил выделить их характеристики, которые в дальнейшем рассматривались как показатели нормы (табл. 3).

**Таблица 2.** Динамика клинико-электроэнцефалографических изменений у лиц, переболевших SARS-CoV-2, в зависимости от времени реконвалесценции, %

**Table 2.** Dynamics of clinical electroencephalographic changes in patients with SARS-CoV-2 infection, depending on the time of convalescence, %

Показатель Parameter	1 мес 1 month	2 мес 2 months	3 мес 3 months	4 мес 4 months	5 мес 5 months
Клинические проявления Clinical manifestations	100	100	88	75	20
Быстрая активность Fast activity	100	50	25	25	7
Медленная активность Slow activity	0	17	0	0	7
Сохранность электроэнцефалографического паттерна Preserved electroencephalographic pattern	25	50	75	75	93
Другие ритмы Other rhythms	25	50	25	0	27

**Примечание.**  $0,01 < p < 0,05$  (тест независимости  $\chi^2$ )  
*Note.*  $0.01 < p < 0.05$  ( $\chi^2$  test)

**Таблица 3.** Характеристики электроэнцефалографических микросостояний участников контрольной группы (не болевших новой коронавирусной инфекцией)

**Table 3.** Characteristics of electroencephalographic microstates in controls (who had no coronavirus infection)

Показатель Parameter	Класс 1 Class 1		Класс 2 Class 2		Класс 3 Class 3		Класс 4 Class 4	
	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation
Длительность, с Duration, s	0,03	0,00	0,04	0,00	0,03	0,00	0,03	0,00
Покрытие, % Coverage, %	29	2	30	2	23	2	18	2
Частота, с Frequency, s	9,77	0,86	9,35	0,71	9,14	0,98	8,22	1,01

При анализе электроэнцефалограмм лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, были получены изменения по всем характеристикам микросостояний (табл. 4–6). В 1-й месяц реконвалесценции – период, характеризовавшийся максимальным уровнем обще-мозговой неврологической симптоматики и снижением работоспособности участников исследования – наиболее выраженные изменения затрагивали практически все определяемые классы ЭЭГ-микросостояний. Время существования микросостояния только во 2-м классе демонстрировало сохранность показателей, сравнимых с аналогичной величиной контрольной группы, при этом время существования 1-го и 4-го классов значительно превышало таковые величины у лиц, не перенесших SARS-CoV-2.

В последующем продолжительность 1-го класса микросостояний быстро возвращалась к нормальным величинам и со 2-го месяца была вполне сравнима с показателями контрольной группы. Такая же динамика определялась и для 4-го класса ЭЭГ-микросостояний, также демонстрировавшего увеличение времени жизни в 1-й месяц реконвалесценции, но в последующем, к 5-му месяцу, практически восстанавливавшего свою временную характеристику.

В то же время динамика объема вклада 1-го класса ЭЭГ-микросостояний в мощность общей энергии поля скальпа в 1-й месяц заболевания значимо не отличалась от аналогичных показателей здоровых лиц ( $0,1 < p < 0,5$ ) (табл. 5), что интерпретировалось как

**Таблица 4.** Динамика изменений продолжительности существования электроэнцефалографических микросостояний (с) у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от времени реконвалесценции

**Table 4.** Dynamics of changes in the duration of electroencephalographic microstates (c) in patients who had a new coronavirus infection, depending on the time of convalescence

Время, мес Time, months	Класс 1 Class 1		Класс 2 Class 2		Класс 3 Class 3		Класс 4 Class 4	
	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation
1	1,25	1,19	0,05	0,01	0,06	0,01	0,11	0,07
2	0,05	0,01	0,04	0,01	0,04	0,00	0,03	0,01
3	0,05	0,01	0,05	0,01	0,06	0,01	0,04	0,00
4	0,05	0,02	0,04	0,02	0,05	0,01	0,03	0,00
5	0,04	0,00	0,05	0,00	0,05	0,01	0,03	0,00
p	0,00		0,70		0,00		0,00	

**Таблица 5.** Динамика изменений долей каждого из классов электроэнцефалографических микросостояний в мощности общей энергии поля скальпа у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от времени реконвалесценции, %  
**Table 5.** Dynamics of changes in the proportions of each class of electroencephalographic microstates in the power of the total scalp energy in patients who had a new coronavirus infection, depending on the time of convalescence, %

Время, мес Time, months	Класс 1 Class 1		Класс 2 Class 2		Класс 3 Class 3		Класс 4 Class 4	
	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation
1	41	29	13	10	12	8	34	20
2	36	5	23	4	25	7	16	3
3	21	1	22	4	36	6	22	5
4	33	10	17	6	32	2	18	13
5	27	2	33	3	33	3	7	1
<i>p</i>	0,44		0,08		0,01		0,02	

максимальная нагруженность нейронных сетей правой лобной доли в течение всего периода наблюдения.

Анализ изменений частоты регистрации – показателя, характеризующего структурную сохранность нейронных сетей (табл. 6), показал, что динамические изменения показателей 3-го класса ЭЭГ-микросостояний отличались наибольшей сохранностью в сравнении с остальными ( $0,1 < p < 0,5$ ), что соответствовало сохранности нейронных сетей, ответственных за прогноз и конструктивные функции.

Таким образом, наиболее значимые изменения у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, регистрировались в пределах всего времени реконвалесценции во всех классах ЭЭГ-микросостояний. Наиболее выраженные изменения регистрировались в 1-й месяц после возвращения переболевших к производственной деятельности, но начиная со 2-го месяца реконвалесценции они начинали постепенно сравниваться с таковыми показателями у лиц, не болевших SARS-CoV-2, однако даже к 5-му месяцу реконвалесценции не восстанавливались полностью.

**Таблица 6.** Динамика изменений частоты регистрации каждого класса электроэнцефалографических микросостояний (в 1 с) у лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от времени реконвалесценции  
**Table 6.** Dynamics of changes in the frequency of each class of electroencephalographic microstates (per 1 s) in patients who had a new coronavirus infection, depending on the time of convalescence

Время, мес Time, months	Класс 1 Class 1		Класс 2 Class 2		Класс 3 Class 3		Класс 4 Class 4	
	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation	Среднее Mean	Отклоне- ние Deviation
1	1,44	0,59	2,50	1,89	1,94	1,23	2,88	1,68
2	7,73	1,00	6,07	0,44	7,26	2,57	5,60	1,39
3	4,81	0,94	4,82	0,58	6,46	0,51	5,30	1,56
4	6,71	1,09	4,56	0,38	7,43	2,16	5,80	4,45
5	6,21	0,55	7,07	0,62	7,17	0,65	2,66	0,71
<i>p</i>	0,01		0,01		0,27		0,09	

## Обсуждение

В проведенном исследовании нами была реализована относительно новая диагностическая методика изучения когнитивных нарушений на основе анализа ЭЭГ-микросостояний. Все обследованные, несмотря на характерные субъективные проявления, не продемонстрировали выраженных отклонений от показателей здоровых людей при нейропсихологическом и нейровизуализационном исследованиях.

Тем не менее нейрофизиологическое исследование даже на уровне рутинной электроэнцефалографии смогло выявить определенные изменения характеристик биоэлектрической активности головного мозга в сравнении со здоровыми людьми, имеющими схожие физические и психоэмоциональные нагрузки. Они характеризовались диффузными и неспецифическими изменениями биоэлектрической активности мозговых структур в виде преобладания быстрых форм и нарушения нормального пространственного распределения ритмов, что, по мнению ряда авторов, отражало расстройство совместной работы отдельных нейронных сетей [12]. В случае SARS-CoV-2 нами были выявлены изменения, которые возможно трактовать как компенсаторные, позволяющие переболевшему восстановить свой профессионально-социальный статус, но при этом с сохранением ряда субъективных проявлений, которые постепенно регрессировали к концу 5-го месяца реконвалесценции.

На этом фоне методика анализа ЭЭГ-микросостояний оказалась наиболее показательной, позволившей выделить специфические и количественные характеристики изменений биоэлектрической активности мозга, регистрируемые на рутинной электроэнцефалограмме только в рамках общих диффузных изменений биоэлектрической активности мозга в диапазоне бета-активности.

Функциональная перестройка нейрональных макросетей головного мозга, наблюдаемая в период реконвалесценции, характеризовалась динамическими изменениями, позволяющими проследить характерную адаптацию человека. Так, в 1-й месяц реконвалесценции мозговая активность характеризовалась изменением продолжительности 1-го и 4-го классов ЭЭГ-микросостояний, что клинически проявлялось нарушением восприятия новой информации и затруднениями в принятии решения.

Последующее восстановление (в наблюдаемом временном периоде) характеризовалось нормализацией характеристик микросостояний. Наибольший интерес вызвала сохранность показателей частоты регистрации 3-го класса ЭЭГ-микросостояний, интерпретируемых как структурная и функциональная целостность сетей конструктивной обработки данных, локализуемой в центральных мозговых областях, что

позволяло предположить реализацию данного механизма как компенсаторного с формированием комплекса восприятие—конструктив—реализация вместо комплекса восприятие—память—реализация, регистрируемого в 1–2-й месяц реконвалесценции. Вероятно, это связано с описанными ранее в медицинской литературе [21] нарушениями регулирующего влияния диэнцефальных мозговых структур, пораженных вирусами, сходными с SARS-CoV-2, и с результатами экспериментальных работ [16], исследовавших прямое воздействие инфекционного агента SARS-CoV-2.

Особый интерес полученных данных обусловлен характерной чертой изменений продолжительности микросостояний, сравнимых с результатами метаанализа [2], характеризующих связь подобных нарушений с изменениями восприятия, наблюдаемых у больных с психическими заболеваниями или иными генетическими нарушениями, например у пациентов с синдромом делеции 22q11.2 [17], которые клинически характеризовались расстройствами конструктивной обработки информации.

Тем не менее в нашем исследовании ни у одного из испытуемых не наблюдалось проявлений психических заболеваний. Более того, все участники исследования относились к декретированной группе населения, подвергающейся плановому медицинскому осмотру не реже 1 раза в год, поэтому наблюдаемые изменения не могли носить перманентный характер и быть связанными с особенностями психики лиц обследуемой группы.

Таким образом, проведенное обследование лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, показало, что SARS-CoV-2 вызывает объективные изменения функциональной активности головного мозга, которые проявляются синдромом когнитивных дисфункций и требуют разработки более чувствительных клинических тестов, чем используемые в настоящее время.

## Выводы

Проведенное исследование позволило прийти к следующим выводам:

1. У лиц, перенесших легкую форму новой коронавирусной инфекции и вернувшихся после реконвалесценции к трудовой деятельности, не только сохраняются субъективные симптомы, формирующие постковидный синдром в рамках общих астенических проявлений, но и имеются объективные изменения биоэлектрической активности головного мозга. Это связано не только с развитием психологического дистресса, вызванного SARS-CoV-2 как новой инфекцией с весьма серьезным прогнозом, но и с пока еще не изученными механизмами развития патологического повреждения нейронных

структур головного мозга, возможно из-за особенностей воздействия вируса SARS-CoV-2 или продуктов иммунного ответа на нервную ткань.

2. Анализ, проведенный путем исследования характеристик ЭЭГ-микросостояний, показал, что основные изменения характеризуются нарушениями взаимодействия таких нейropsychологических составляющих, как восприятие – конструктивная обработка – память (что соответствует психофизиологической концепции 3 блоков А.Р. Лурии [1]), из которых составляющая конструктивной обработки информации, или операционного блока, представляется наиболее значимой.

3. Восстановление общих ЭЭГ-характеристик у переболевших SARS-CoV-2 наблюдается в течение длительного периода времени (не менее полугода) и, вероятно, представляет собой основу общих мозговых дисфункций, объединяемых общим термином «постковидный синдром». В этих условиях для объективизации наблюдаемой картины необходимо проведение дальнейших мультимодальных нейрофизиологических обследований таких пациентов, направленных на объективное выявление субклинических симптомов когнитивных нарушений, для создания оптимальной и полноценной программы их реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 384 с. Luria A.R. Fundamentals of neuropsychology Proc. allowance for students. higher textbook establishments. Moscow: Publishing Center "Academy", 2003. 384 p. (In Russ.)
2. Da Cruz J.R., Favrod O., Roinishvili M. et al. EEG microstates are a candidate endophenotype for schizophrenia. *Nat Commun* 2020;11(1):3089. DOI: 10.1038/s41467-020-16914-1
3. Duong L., Xu P., Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun* 2020;87:33. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.024
4. Escaffre O., Borisevich V., Rockx B. Pathogenesis of Hendra and Nipah virus infection in humans. *J Infect Dev Ctries* 2013;7(4):308–11. DOI: 10.3855/jidc.3648
5. Helms J., Kremer S., Merdji H. et al. Neurologic features in severe sars-cov-2 infection. *N Engl J Med* 2020;382(23):2268–70. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
6. Kubota T., Gajera P.K., Kuroda N. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. *Epilepsy Behav* 2021;115:107682. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107682
7. Lehmann D., Strik W.K., Henggeler B. et al. Brain electric microstates and momentary conscious mind states as building blocks of spontaneous thinking: I. Visual imagery and abstract thoughts. *Int J Psychophysiol* 1998;29(1):1–11. DOI: 10.1016/s0167-8760(97)00098-6
8. Michel C.M., Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage* 2018;180(Pt B):577–93. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.062
9. Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.062
10. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383(6):590–2. DOI: 10.1056/NEJMc2011400
11. Pascual-Marqui R.D., Michel C.M., Lehmann D. Segmentation of brain electrical activity into microstates: model estimation and validation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995;42(7):658–65. DOI: 10.1109/10.391164
12. Petrescu A.M., Taussig D., Bouillieret V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin* 2020;50(3):155–65. DOI: 10.1016/j.neucli.2020.06.001
13. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psych* 2020;7(7):611–27. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
14. Roy D., Ghosh R., Dubey S. et al. Can neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2021;48(1):9–24. DOI: 10.1017/cjn.2020.173
15. Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharya S. et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(10):989–92. DOI: 10.1056/NEJMc2019373
16. Song E., Zhang C., Israelow B. et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med* 2021;218(3):e20202135. DOI: 10.1084/jem.20202135
17. Tomescu M.I., Rihs T.A., Becker R. et al. Deviant dynamics of EEG resting state pattern in 22q11.2 deletion syndrome adolescents: A vulnerability marker of schizophrenia? *Schizophr Res* 2014;157(1–3):175–81. DOI: 10.1016/j.schres.2014.05.036
18. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun* 2020;87:34–9. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
19. Van De Ville D., Britz J., Michel C.M. EEG microstate sequences in healthy humans at rest reveal scale-free dynamics. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107(42):18179–84; DOI: 10.1073/pnas.1007841107
20. Ye M., Ren Y., Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun* 2020;88:945, 946. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.017
21. Wang G.F., Li W., Li K. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection. *Curr Opin Neurol* 2010;23(3):305–11. DOI: 10.1097/wco.0b013e328338f6c9

**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.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России» и утвержден приказом № 148-1 от 15.06.2021. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Federal Biomedical Agency of Russia (order No. 148-1 dated 15.06.2021). All study participants signed written informed consent.

**Статья поступила:** 02.02.2022. **Принята к публикации:** 10.11.2022.

**Article submitted:** 02.02.2022. **Accepted for publication:** 10.11.2022.

# Применение препарата Когитум при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей с субклинической эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме

**М.Ю. Бобылова**

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;  
 ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Акад. Анохина, 9

**Контакты:** Мария Юрьевна Бобылова [mariya\\_bobylova@mail.ru](mailto:mariya_bobylova@mail.ru)

Представлены современные данные о патогенезе синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) с позиций нейроанатомии и нарушений нейромедиаторного обмена. Важнейшую роль в формировании СДВГ играют N-ацетил-аспартат и N-ацетиласпартилглутамат – вещества, участвующие во взаимодействии нейрональных сетей, созревании миелина и функции основной возбуждающей системы нейромедиаторов (глутаматергической). Синтетическим аналогом молекулы N-ацетиласпартата является действующее вещество препарата Когитум. Представлены данные исследования у 249 детей с СДВГ (исключены дети с детским церебральным параличом и эпилептическими приступами) с наличием субклинической эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме или без нее. Применение Когитума оказалось наиболее эффективным в отношении внимания, памяти и речевого развития. Нарастания эпилептиформной активности не отмечено ни в одном случае, так же как и не отмечено провокации эпилептических приступов. Таким образом, Когитум представляется безопасным препаратом для уменьшения проявлений СДВГ в группе детей с субклинической эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме.

**Ключевые слова:** синдром дефицита внимания и гиперактивности, субклиническая эпилептиформная активность у детей, Когитум

**Для цитирования:** Бобылова М.Ю. Применение препарата Когитум при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у детей с субклинической эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):54–62. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-54-62

## Cogitum in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder and subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram

**M. Yu. Bobylova**

*Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;*  
*Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia*

**Contacts:** Mariya Yuryevna Bobylova [mariya\\_bobylova@mail.ru](mailto:mariya_bobylova@mail.ru)

This article outlines the current concept of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) pathogenesis from the standpoint of neuroanatomy and impairments of neurotransmitter metabolism. N-acetyl-aspartate and N-acetyl-aspartyl-glutamate are crucial for ADHD development. These substances are involved in the interaction of neuronal networks, myelin maturation, and functioning of excitatory neurotransmitters (glutamatergic system). The active substance of Cogitum is a synthetic analogue of N-acetyl-aspartate. We analyzed the efficacy of Cogitum in 249 ADHD children with or without subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram (children with cerebral palsy and epileptic seizures were excluded). Cogitum was most effective in improving attention, memory, and speech. None of the children had aggravation of epileptiform activity or developed epileptic seizures during treatment. Therefore, Cogitum is a safe drug to alleviate ADHD manifestations in children with subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram.

**Keywords:** attention deficit hyperactivity disorder, subclinical epileptiform activity in children, Cogitum

**For citation:** Bobylova M.Yu. Cogitum in the treatment of children with attention deficit hyperactivity disorder and subclinical epileptiform activity on the electroencephalogram. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2022;17(4):54–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-54-62

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра: F90) – психоневрологическое расстройство, характеризующееся не соответствующей возрасту степенью выраженности невнимательности (концентрация внимания, отвлекаемость), гиперактивности и импульсивности; симптомы могут возникать в различных комбинациях в школе, в домашней обстановке и в других ситуациях [8].

Распространенность СДВГ в разных странах зависит от применяющихся тестов и критериев диагностики и потому вариабельна (1–3 % в Великобритании, 4–20 % в США) [4].

Коррекция СДВГ (как медикаментозная, так и немедикаментозная) зависит от степени выраженности синдрома, а также от принятого в данной стране подхода. Например, в США препаратом выбора при СДВГ является метилфенидат, агонист опиоидных рецепторов, который запрещен в РФ. Также в США активно применяют биологически активные добавки, что связано с особенностями страховой медицины (не нужно получать рецепт у врача). В странах Европейского союза при СДВГ лекарственные препараты в большинстве случаев не назначаются до тех пор, пока не разовьется острая ситуация, требующая экстренной госпитализации ребенка. Таким детям обычно назначают атомоксетин и методы психологической коррекции (сопровождение тьютора). В РФ исторически широко применяют ноотропные препараты (пантогам, фенибут, кортексин и др.) и методы коррекционной педагогики, которая включает занятия с психологом, нейропсихологом, социальным педагогом, логопедом, дефектологом, семейным психологом, инструктором лечебной физкультуры [6]. Независимо от того, является врач приверженцем доказательной медицины или нет, в любой стране помимо коррекционных мероприятий рекомендуют модификацию образа жизни (ежедневные прогулки, рациональную диету, соблюдение режима сна, ограничение эмоциональных нагрузок) [7].

Патогенез СДВГ связан с нарушением контролирующего влияния лобных отделов коры мозга и межполушарных взаимодействий [2]. Известна роль нарушений нейромедиаторов в нейрональных сетях между лобной корой и подкорковыми образованиями, включая миндалевидное тело и добавочное ядро. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) было установлено, что у детей с СДВГ, невнимательностью, импульсивностью, снижением коркового

контроля поведения и движений снижен уровень N-ацетиласпартата (NAA) в лобных долях и повышены уровни глутамата и глутамин в полосатом теле по сравнению с группой детей без нейропсихологических нарушений [14].

N-ацетиласпартат – нейрометаболит, содержащийся в большом количестве в головном мозге. Поскольку его уровень можно оценить с помощью МРС и хроматографии, предложено использовать NAA в качестве биомаркера нейромедиаторных нарушений, в частности при острых психозах любой этиологии [17]. Внутриклеточная концентрация NAA выше, чем в межклеточном пространстве. NAA синтезируется в митохондриях нейронов из аспартата и ацетил-коэнзима А. Далее NAA метаболизируется в важнейший нейромедиатор – N-ацетиласпартилглутамат (NAAG). В метаболизме NAA принимают участие такие молекулы, как L-аспартат, NAAG, L-глутамат. NAA синтезируется в нейронах, высвобождается ими в межклеточное пространство и захватывается олигодендроцитами, в которых и катаболизируется, становясь источником аспартата и ацильных групп для синтеза миелина [19]. Это единственный известный метаболический цикл аминокислот в мозге, для завершения которого требуются все 3 типа клеток (нейроны, олигодендроциты и астроциты) [15]. Поэтому NAA считают сигнальной молекулой в системе взаимодействия между нейронами и глией, которое необходимо для нормальной когнитивной и двигательной активности [18]. В раннем постнатальном периоде для завершения миелинизации необходима повышенная продукция NAA. Мутации в гене *ASPA*, при которых нарушается синтез миелина из NAA, приводят к тяжелому заболеванию – болезни Канавана из группы лейкодистрофий [1]. NAA является ключевым метаболитом для синтеза миелина [19]. После завершения постнатальной миелинизации NAA участвует в обмене миелиновых липидов у взрослых, но, по-видимому, он играет и другие роли (активность митохондрий, аксон-глиальная синаптическая передача, осморегуляция нейронов) [1].

В центральной нервной системе NAA может соединяться с глутаматом, образуя NAAG, также достаточно важный нейрометаболит [15].

N-ацетиласпартилглутамат является нейромодулятором глутаматергических синапсов. Он высвобождается в ответ на глутамат и обеспечивает обратную связь для ингибирования чрезмерной трансмиссии глутамата. Вместе с глутаматом NAAG играет роль в

патогенезе таких заболеваний и состояний, как инсульт, черепно-мозговая травма, эпилепсия, возрастные нейродегенеративные процессы, психоз и боль. NAAG является антагонистом или агонистом NMDA-рецепторов. Доказано, что при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона) уровни NAAG значительно ниже, чем в норме. На животных моделях показано, что повышение концентрации NAAG восстанавливает кратковременную память, модели двигательного реагирования [15]. Предполагают, что препараты, повышающие уровень NAAG, помогут в лечении многих заболеваний, которые сопровождаются глутаматергической эксайтотоксичностью. У людей в острой фазе черепно-мозговой травмы доказано повышение уровня NAAG по данным МРС [19].

Глутамат — один из основных возбуждающих нейромедиаторов; повышение его концентрации в межклеточном пространстве приводит к увеличению тока кальция и способствует возникновению эпилептиформной активности (ЭА). Модуляция NAAG снижает уровень глутамата и обладает антиэпилептической активностью. Таким механизмом действия обладает препарат ламотриджин, который блокирует пресинаптические потенциалзависимые натриевые каналы. Животные модели демонстрируют, что вводимый при эпилептическом статусе агонист mGluR3 обладает антиэпилептической активностью, в 70 раз более мощной, чем ламотриджин. Установлено, что агонист глутамата усиливает эффект диазепама. Имитация эффекта NAAG при введении агониста mGluR3, а также увеличение концентрации эндогенного NAAG в синаптической щели за счет ингибирования GCP II обладают высокой антиэпилептической активностью. Обнаружено, что количество NAAG-положительных нейронов и экспрессия mGluR3 снижены в пилокарпиновой модели височной эпилепсии. Предполагают, что NAAG участвует в эпилептогенезе [15].

Синтетическим аналогом молекулы NAA является действующее вещество препарата Когитум. Следует подчеркнуть, что Когитум — это не янтарная кислота, от которой он отличается наличием ацетатной и аминной групп. Химическая формула янтарной кислоты —  $C_4H_6O_4$ , а у препарата Когитум —  $C_6H_9NO_5$ . Препарат обладает ноотропным, вегетостабилизирующим, тимолептическим действием, нормализует сон, повышает работоспособность, концентрацию, устойчивость и объем внимания, улучшает память.

Мы исследовали влияние Когитума у детей с СДВГ и субклинической эпилептиформной активностью (СЭА) в сравнении с детьми с СДВГ без ЭА на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

**Целью исследования** было определить положительные эффекты и выявить возможное негативное влияние Когитума как нейростимулятора на ЭА.

Прежде чем перейти к обсуждению результатов, во избежание недопонимания между автором и читателями необходимо обсудить термины, касающиеся СЭА. СЭА могут сопровождаться следующие синдромы детского возраста с дебютом в возрастном интервале от 2 до 12 лет [10]:

1. Фокальные эпилепсии неустановленной этиологии, большинство из которых представляют собой возрастзависимые синдромы:
  - возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками;
  - возрастзависимая эпилепсия с вегетативными приступами;
  - детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами;
  - фотосенситивная затылочная эпилепсия.
2. Генерализованные эпилепсии, которые предположительно имеют генетическую основу:
  - детская абсансная эпилепсия;
  - эпилепсия с миоклоническими абсансами;
  - эпилепсия с миоклонией век.
3. Энцефалопатии развития и/или эпилептические, при которых в большинстве случаев имеются как генерализованные, так и фокальные приступы:
  - эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами;
  - синдром Леннокса—Гасто;
  - энцефалопатия развития и/или эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне;
  - эпилепсия с гемиконвульсивными приступами и гемиплегией (ННЕ);
  - эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (FIRES).

Этиология большинства возрастзависимых синдромов генетическая. Патогенез отражает процессы созревания головного мозга и генетическую предрасположенность к приступам [9, 16, 20]. Возрастзависимые эпилептические синдромы возникают в определенном возрасте без явных провоцирующих факторов. При некоторых других эпилептических синдромах дети, развивающиеся совершенно нормально, переносят острую энцефалопатию с последующим исходом в фармакорезистентную эпилепсию с когнитивными нарушениями (синдромы ННЕ и FIRES).

Возрастзависимые фокальные эпилепсии детского возраста (ВЗФЭД) (прежние названия: идиопатические (доброкачественные) фокальные эпилепсии детского возраста, роландическая эпилепсия) характеризуются специфическим возрастом дебюта, изменениями на ЭЭГ по типу доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД), а также самолимитирующим течением. ВЗФЭД составляют до 25 % всех форм эпилепсии детского возраста. Семейный анамнез таких пациентов отягощен по фебрильным приступам (33 %) и мигрени (9–16 %). Специфические

генетические мутации диагностируются редко. Отсутствуют значимые структурные изменения в мозге. В типичных случаях когнитивные функции не нарушены. До начала приступов у детей могут наблюдаться СДВГ, когнитивные и речевые нарушения. Заболевание хорошо отвечает на терапию и прекращается в подростковом возрасте, но в редких случаях может трансформироваться в синдром энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне (ЭРЭ-СВАС). В этих случаях возникает когнитивный регресс. В настоящее время ЭРЭ-СВАС включает в себя хорошо известные формы эпилепсии, называемые ранее как синдром Ландау–Клеффнера, эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне и атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия (синдром псевдо-Леннокса). Все заболевания этого спектра имеют схожие клинические проявления и подходы к терапии.

Электроэнцефалографический паттерн, необходимый для диагностики данного синдрома, называется продолженной спайк-волновой активностью во сне и клинически проявляется как электрический эпилептический статус во сне. Этот паттерн занимает более 85 % медленного сна. Нарушения поведения и развития возникают одновременно с появлением и нарастанием спайк-волновой активности во сне более 50 %. Установлено, что значительный регресс когнитивных функций и нарушения поведения может вызывать даже менее высокий уровень ЭА во сне.

Степень тяжести регресса когнитивных функций широко вариабельна. Регресс может включать нарушение только речевой функции или быть более глобальным, захватывая также и двигательные навыки. У детей может наблюдаться слуховая агнозия, когда они не распознают даже обычные звуки, такие как звук дверного звонка или телефона. В результате расстройства понимания (сенсорная алалия) развивается приобретенная афазия. Нарушаются коммуникация, пространственно-временная ориентация, самоконтроль, внимание и социальная интеграция. Также возможно появление двигательного регресса с диспраксией или дистонией. Необходимо наблюдение пациентов в динамике с клиническим осмотром, электроэнцефалографией с включением сна и психологическим тестированием для оценки развития синдрома. Эпилептические приступы констатируются не у всех детей. Если же они возникают, то их характер может быть самый различный: от легко контролируемых антиэпилептическими препаратами фокальных моторных приступов до абсолютно резистентных к лекарственной терапии приступов разных типов. Улучшение показателей ЭЭГ с разрешением эпилепсии констатируется в подростковом возрасте. Однако когнитивные нарушения не всегда исчезают по мере улучшения картины ЭЭГ. Они могут быть достаточно выраженными и ограничивают

самостоятельное существование примерно у половины всех пациентов. Риск формирования умственной отсталости возникает, если СВАС сохраняется на ЭЭГ более 2 лет и при раннем начале (до 2 лет жизни). Поэтому очень важны ранняя диагностика и адекватная терапия, даже если сам этиологический фактор является некурабельным и у некоторых больных не будет получено отчетливого клинического улучшения когнитивных функций после блокирования СВАС на ЭЭГ.

Синдром фокальной эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ проявляется возрастзависимой эпилепсией, обусловленной поражением белого вещества головного мозга. Обычно это пациенты с детским церебральным параличом (ДЦП) и интеллектуальной недостаточностью; однако тип эпилептических приступов соответствует ВЗФЭД с центрально-темпоральными спайками, вегетативными или зрительными приступами.

При электроэнцефалографическом исследовании основная активность в бодрствовании в норме. Во сне выражена активация ЭА с почти постоянной медленной (1,5–2,0 Гц) спайк-волновой активностью в медленном сне, часто занимающей более 50 % всего медленного сна. Типично возникновение данной активности во II стадию сна. Пик-волновая активность во сне обычно возникает диффузно, но может проявлять признаки фокальности (обычно в лобных отведениях) или быть мультифокальной. В REM-сне разряды становятся менее частыми или могут полностью отсутствовать. Электроэнцефалографическая архитектура сна (острые волны вертекса, сонные веретена, К-комплексы) обычно нарушена или вовсе отсутствует. Для диагностики ЭРЭ-СВАС необходима ночная запись ЭЭГ, так как медленный сон может быть не достигнут при проведении дневной электроэнцефалографии в амбулаторных условиях.

Дифференциальный диагноз включает другие формы эпилепсии, расстройство аутистического спектра с интеллектуальной недостаточностью или без нее, но без регресса когнитивных и поведенческих функций. Также следует учитывать когнитивный регресс иной (кроме эпилептической) этиологии.

Представляем анализ собственных данных.

### Материалы и методы

Всего обследовано 249 детей с СДВГ, при этом были исключены дети с ДЦП и эпилептическими приступами. СЭА была выявлена у 231 ребенка (189 мальчиков и 42 девочки) в возрасте от 2 до 11 лет. Распределение детей в зависимости от возраста представлено в табл. 1.

Основные установленные у пациентов диагнозы распределились следующим образом: умственная отсталость — 108 пациентов, аутизм — 48, СДВГ — 72, диспраксия речи (сенсорная или сенсомоторная алалия) — 48, дисграфия — 60 пациентов.

**Таблица 1.** Распределение пациентов в зависимости от возраста

**Table 1.** Distribution of children by their age

Возраст, лет Age, years	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Число детей Number of children	11	15	28	41	26	41	27	13	17	12

**Примечание.** Серым цветом выделены пациенты, включенные в исследование.  
*Note.* Patients included in the study are in grey.

Сопутствующие проблемы, не являющиеся основными жалобами: головные боли (27 детей), тики (149 детей), энурез (83 ребенка), нарушения сна (189 детей).

Эпилептические приступы в данной группе детей не регистрировались (критерий включения).

Неврологический статус был в норме у 185 детей, у остальных 46 отмечались неловкость мелкой моторики и нарушения координационных проб, диффузная мышечная гипотония, псевдобульбарный синдром.

В дальнейшем для удобства сравнения данных тестирования были оставлены только пациенты в возрасте от 5 до 10 лет, их число составило 165 (138 мальчиков и 27 девочек).

Критерии включения: возраст от 5 до 10 лет; прием Когитума; отсутствие эпилептических приступов; нарушения речи, письма, чтения, внимания.

Характер речевых нарушений представлен в табл. 2.

Всем детям проводили ночной видеозлектроэнцефалографический мониторинг (НВЭМ) для выявления

причин речевых нарушений (а именно, исключали СВАС во время сна) и определения возможности речевой реабилитации, в том числе с применением логопедического массажа и ноотропных препаратов.

По результатам НВЭМ выделили 2 группы:

- 1-я группа – пациенты без ЭА на ЭЭГ ( $n = 103$ );
- 2-я группа – пациенты с СДВГ с СЭА на ЭЭГ ( $n = 62$ ), по морфологии соответствующей ДЭПД, причем у 22 из них отмечался высокий индекс ЭА (более 60 %). Эпилептических приступов в анамнезе не имелось, все случаи сопровождались субклинической эпилептиформной активностью.

После коллегиального обследования неврологом, психологом, логопедом, психиатром детям назначалась комплексная реабилитация, которая включала логопедический массаж и артикуляционную гимнастику, занятия с дефектологом, психологом, нейропсихологом, остеопатическую коррекцию, массаж, лечебную физкультуру и др.

**Таблица 2.** Речевые нарушения у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности ( $n = 165$ )

**Table 2.** Speech disorders in patients with attention deficit hyperactivity disorder ( $n = 165$ )

Характер речевых нарушений Type of speech disorders	Число детей Number of children
Грамматически речь соответствует возрасту, но нарушено произношение The speech is age-appropriate in terms of grammar, but pronunciation is impaired	39
Речь бедная, аграмматичная, с нарушением произношения The speech is poor, agrammatic, with impaired pronunciation	27
Речь фразами и отдельными словами, аграмматичная, с нарушением произношения Speech consists of phrases and individual words; it is agrammatic with impaired pronunciation	9
Речь отдельными словами и звукоподражаниями, нарушение понимания речи Speech consists of separate words and is based on onomatopoeia; impaired understanding	21
Связной речи нет. Объем понимаемой речи сформирован на бытовом уровне No coherent speech. The child understands speech at the household level	23
Связной речи нет. Обращенную речь понимает ситуативно или не понимает No coherent speech. The child only understands the speech situationally or does not understand at all	31
Речь состоит только из эхолалий и шаблонов Only echolalia and speech patterns	15

Все 165 детей получали Когитум: дети с массой тела менее 30 кг – в дозе 10 мл/сут, дети с массой тела более 30 кг – 20 мл/сут.

Через 1 год наблюдения проводили контрольный НВЭМ.

### Результаты

Субклиническую эпилептиформную активность на ЭЭГ в динамике выявили у 45 детей (на 17 случаев меньше, чем исходно), эпилептических приступов не отмечено. Не зарегистрировано нарастания индекса ЭА.

У подавляющего большинства детей индекс ЭА снизился по сравнению с предыдущим исследованием.

На ЭЭГ бодрствования отмечено улучшение организации корковой ритмики, увеличение индекса и доминирующей частоты основного коркового альфаритма, снижение индекса медленных волн. На ЭЭГ во сне отмечены улучшение дифференцировки сна на стадии, увеличение продукции физиологических сомнологических паттернов.

Клинические эффекты Когитума представлены в табл. 3 (в общей группе и в сравнении между группами

**Таблица 3.** Клинические эффекты Когитума, n (%)

**Table 3.** Clinical effects of Cogitum, n (%)

Эффект комплексной терапии Effect of comprehensive therapy	В группе детей без эпилептиформной активности (n = 103) In children without epileptiform activity (n = 103)	В группе детей с эпилептиформной активностью (n = 62) In children with epileptiform activity (n = 62)	Всего (n = 165) Total (n = 165)
Увеличение речевой активности у неговорящих детей: Improved speech activity in non-speaking children:	25 (24,0)	13 (21,0)	38 (23,0)
прогрессивное progressive	18 (17,0)	5 (8,0)	23 (13,9)
с дальнейшим угасанием после окончания приема with regression after treatment discontinuation	9 (8,7)	6 (9,7)	15 (9,0)
Улучшение звукопроизношения Improved sound reproduction	49 (47,0)	27 (43,0)	78 (47,0)
Увеличение словарного запаса Improved vocabulary	18 (14,5)	15 (24,0)	33 (20,0)
Улучшение внимания и сотрудничества на занятиях Improved attention and cooperation in a classroom	71 (69,0)	40 (64,0)	111 (67,0)
Улучшение внимания Improved attention	54 (52,0)	14 (22,6)	68 (41,0)
Улучшение памяти Improved memory	86 (83,0)	28 (45,0)	114 (69,0)
Улучшение настроения Improved mood	72 (69,9)	37 (59,7)	109 (66,0)
Возбуждение (усиление гиперактивности) Agitation (increased hyperactivity)	19 (18,0)	6 (9,7)	29 (17,6)
Нарушение ночного сна Problems with night sleep	5 (4,8)	3 (4,8)	8 (4,8)
Аллергия Allergy	3 (2,9)	0	3 (1,8)
Отмена препарата из-за аллергии или возбуждения Treatment discontinued due to allergic reactions or agitation	8 (7,8)	9 (14,5)	17 (10,0)

детей с ЭА и без ЭА). Клинический эффект в отношении внимания, усидчивости, настроения, памяти оценивали при психологическом исследовании (методика Лурия «10 слов», таблицы Шульте), речевые улучшения оценивались по характеристике логопеда-дефектолога и анкетированию родителей.

При анализе данных таблицы можно сделать следующие выводы. Улучшение речевого развития у говорящих детей отмечено у 23 % обследованных, с небольшим преобладанием в группе пациентов без ЭА. Показалось интересным, что у части детей произошел скачок в развитии, и в дальнейшем речь продолжала улучшаться без дополнительных назначений (17 % в группе пациентов без ЭА и 8 % в группе пациентов с СЭА). У части детей увеличение речевой активности отмечалось на фоне приема Когитума, но по мере окончания курса речевая активность вновь угасла (8,7 % в группе пациентов без ЭА и 9,7 % в группе пациентов с СЭА). Данные показывают, что временный стимулирующий эффект оказался примерно одинаковым в обеих группах, независимо от наличия ЭА. В то же время улучшение речевого развития на фоне терапии Когитумом в целом несколько преобладало в группе детей без ЭА. Качество звукопроизношения улучшалось примерно одинаково в обеих группах и в целом составило 47 %. А вот эффект в отношении увеличения словарного запаса (т.е. прогресса речевого развития у уже говорящих детей) оказался выше в группе детей с СЭА (24 % по сравнению с 14,5 % в группе детей без ЭА).

На фоне приема Когитума родители и педагоги отмечали улучшение внимания и сотрудничества во время занятий, что повышало мотивацию к выполнению заданий и работоспособность (67 % в общей группе, без выраженной разницы по подгруппам).

Интересно, что улучшение внимания в быту (не на занятиях) также отмечалось, но в меньшей степени, причем лучший эффект выявлен в группе пациентов без ЭА (52 % по сравнению с 22 % в группе пациентов с СЭА). Аналогичные данные получены и относительно памяти: в общей группе улучшение памяти отмечено в 69 % случаев, в группе пациентов без ЭА — в 83 %, в группе пациентов с СЭА — в 45 %.

Помимо положительного эффекта были выявлены нежелательные эффекты: возбуждение с усилением гиперактивности отмечено у 17 % детей в общей группе, причем чаще этот эффект отмечался в подгруппе детей без ЭА. Нарушение сна встречалось с одинаковой частотой в обеих подгруппах — в 4,8 % случаев, аллергические реакции выявлены у 2,9 % детей. Отмена препарата из-за нежелательных явлений проведена у 17 (10 %) детей из 165, причем чаще она проводилась в группе детей с СЭА из-за опасений родителей ухудшить показатели их ЭЭГ.

Таким образом, применение Когитума оказалось наиболее эффективным в отношении внимания на

занятиях с повышением их эффективности, а также в отношении памяти, и в меньшей степени — улучшения речевого развития. Общее число нежелательных эффектов, приведших к отмене препарата, составило 10 %.

Следует заметить, что в отношении ЭА применение Когитума не только не вызвало ухудшений, но даже продемонстрировало улучшение. При проведении контрольного НВЭМ через 1 год наблюдения у 17 из 62 детей ЭА редуцировалась. Нарастания ЭА не отмечено ни в одном случае, так же как и не отмечено провокации эпилептических приступов.

Таким образом, Когитум представляется безопасным препаратом для снижения проявлений СДВГ в группе детей с СЭА.

### Обсуждение

В работе А.А Савенкова и О.Л. Бадаляна (2013) рассматриваются возможности применения ноотропных препаратов при эпилепсии. Авторы подчеркивают, что основное внимание в процессе лечения пациента с эпилепсией уделяется противосудорожной терапии, целью которой является предотвращение эпилептических приступов. Однако эпилепсия сопровождается не только приступами, но и нарушениями эмоциональных, волевых, когнитивных процессов. С этой точки зрения в комплексе с базовой противосудорожной терапией обосновано применение ноотропных препаратов [17]. Существует мнение, что применение ноотропов при эпилепсии может вызывать утяжеление течения заболевания. По данным Л.Р. Зенкова (2010), при лечении эпилепсии следует избегать факторов, снижающих эпилептический порог, таких как гиперинсоляция и гипертермия, избыточный прием чая и кофе, прием некоторых лекарственных препаратов, в том числе ноотропных [5]. Вместе с тем известны публикации, сообщающие об улучшении показателей ЭЭГ и уменьшении ЭА при лечении пирacetамом [19].

В.М. Трепилец и соавт. (2021) оценивали влияние препарата Когитум у 84 пациентов с ДЦП и речевыми нарушениями. Были обследованы дети с ДЦП (спастической диплегией, гемипаретической и атонически-астатической формами), способные к самостоятельному передвижению (I–III уровень двигательных нарушений по GMFCS), в возрасте от 7 до 10 лет. Отмечена положительная динамика развития экспрессивной речи, формирования грамматического строя речи, просодической стороны речи благодаря регулярным логопедическим занятиям и применению методов физической реабилитации. В группе пациентов, получавших Когитум, улучшились функциональные возможности речи, увеличились активный словарный запас и длина предложений, речь стала более разборчивой. Переносимость препарата была хорошей,

аллергии не отмечалось. При динамическом контроле ЭЭГ после повторных курсов терапии Когитумом не обнаружено появления ЭА и провокации эпилептических приступов. Авторы подчеркивают, что хорошая переносимость терапии препаратом Когитум при отсутствии значимых побочных эффектов, влияющих на отказ от предложенной схемы лечения, позволяет рассматривать возможность использования препарата для лечения речевых расстройств у пациентов детского возраста с ДЦП [12].

И.О. Щедеркина и соавт. (2021) изучали эффективность применения Когитума в комплексной терапии астенического синдрома. В исследование было включено 112 детей обоего пола, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Средний возраст пациентов составил 9,8 года. Основными жалобами были быстрая утомляемость, истощаемость, головные боли, плохая переносимость учебных и физических нагрузок, эмоциональная лабильность, отсутствие мотивации к учебе, нарушение сна. В работе использовались клинические, анамнестические, ультразвуковые и нейрофизиологические методы исследования. Дети и подростки обеих групп по показаниям занимались с психологом, логопедом, им проводились физиотерапия, лечебная физкультура, массаж. Одна группа детей получала Когитум, другая группа не получала данный препарат. По результатам проведенного исследования было отмечено уменьшение астенических проявлений у детей в обеих группах, но в большей степени в 1-й группе, получавшей Когитум. Наиболее значимым на фоне лечения был эффект в отношении общей астении, активности, физической астении [13].

В исследовании, проведенном О.А. Миловановой и С.Ю. Астаниной (2016), положительные результаты применения Когитума были отмечены к концу 6-й недели у всех пациентов (улучшились способность к запо-

минанию учебного материала, концентрация внимания, кратковременная и долговременная память, школьная успеваемость в целом) [7].

А.В. Горюнова и соавт. (2019) изучали влияние Когитума на внимание и память у детей с проведением психологических тестов. После курса лечения родители обследуемых отметили у детей значительное расширение активного словаря, улучшение внимания, поведения и включения в процесс обучения [3].

О.Л. Лапочкин (2014) изучал затратную эффективность лекарственной терапии при СДВГ у 93 пациентов в возрасте от 6 до 11 лет, 25 из них получали курсовое лечение Когитумом, 21 – страттерой, 22 – пантогамом и 25 – тенотеном. Сопутствующей терапии не было. Наибольшую эффективность показал препарат Когитум, наименьшую – тенотен. Наименьшая стоимость курсового лечения отмечена у тенотена и пантогама, наибольшая – при лечении страттерой и Когитумом. Однако при анализе затратной эффективности наиболее целесообразным выглядело лечение Когитумом, так как у этого препарата определяется наименьший показатель затратной эффективности по сравнению со всеми другими исследуемыми лекарственными средствами. Таким образом, результаты проведенного фармакоэкономического исследования говорят о значительном преимуществе Когитума при выборе лекарственных средств для терапии СДВГ с точки зрения затратной эффективности [6].

### Выводы

Таким образом, наши данные и данные литературы показывают, что Когитум эффективен при различных заболеваниях центральной нервной системы у детей, в том числе при СДВГ, астеническом синдроме, хронической головной боли, задержках речевого и психоречевого развития, ДЦП и др.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баймеева Н.В., Мирошниченко И.И. N-ацетиласпартат – биомаркер психических и неврологических нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2015;115(8):94–8. DOI: 10.17116/jnevro20151158194-98  
Baymееva N.V., Miroshnichenko I.I. N-acetylaspartate is a biomarker of psychiatric and neurological disorders. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2015;115(8):94–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151158194-98
2. Визель Т.Г. Основы нейропсихологии. Теория и практика. М.: АСТ, 2021. 544 с.  
Vizel T.G. Fundamentals of neuropsychology. Theory and practice. Moscow: AST, 2021. 544 p. (In Russ.)
3. Горюнова А.В., Шевченко Ю.С., Горюнов А.В. Когитум в детской неврологии и психиатрии (опыт практического применения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(10):1–9. DOI: 10.17116/jnevro20191190721  
Goryunova A.V., Shevchenko Yu.S., Goryunov A.V. Kogitum in child neurology and psychiatry (experience of practical application). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2019;119(10):1–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20191190721
4. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. М.: Академия, 2005. 256 с.  
Zavadenko N.N. Hyperactivity and attention deficit in childhood. Moscow: Academiya, 2005. 256 p. (In Russ.)
5. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). Руководство для врачей. М.: МИА, 2010. 408 с.  
Zenkov L.R. Clinical epileptology (with elements of neurophysiology). Guide for doctors. Moscow: MIA, 2010. 408 p. (In Russ.)
6. Лапочкин О.Л. Затратная эффективность применения лекарственной терапии при синдроме дефицита внимания с гипер-

- активностью. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2014;4(18):60–3.
- Lapochkin O.L. Cost effectiveness of drug therapy in attention deficit hyperactivity disorder. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i izbor = Medical Technologies. Evaluation and Selection* 2014;4(18):60–3. (In Russ.).
7. Милованова О.А., Астанина С.Ю. Коррекция астеноневротических расстройств у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;116(12):112, 113. DOI: 10.17116/jnevro201611612112-113  
Milovanova O.A., Astanina S.Yu. Treatment of asthenoneurotic disorders in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2016;116(12):112, 113. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201611612112-113
  8. МКБ-10 – Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб., 1994. 300 с.  
ICD-10 – International Classification of Diseases (10<sup>th</sup> revision). Classification of mental and behavioral disorders. Research diagnostic criteria. Saint Petersburg, 1994. 300 p. (In Russ.)
  9. Мухин К.Ю. Идиопатическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами – особая форма эпилепсии в детском возрасте. *Русский журнал детской неврологии* 2009;4(2):3–19.  
Mukhin K.Yu. Idiopathic focal epilepsy with pseudogeneralized seizures is a special form of epilepsy in childhood. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology* 2009;4(2):3–19. (In Russ.)
  10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Какаулина В.С. Проект международной классификации эпилептических синдромов 2021 г. с обсуждением. М.: Русский печатный двор, 2022. 160 с.  
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Kakaulina V.S. Position paper on the International classification of epileptic syndromes 2021 with discussion. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2022. 160 p. (In Russ.)
  11. Савенков А.А., Бадалян О.Л., Авакян Г.Н. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2013;113(6):26–34.  
Savenkov A.A., Badalyan O.L., Avakyan G.N. Nootropics and antioxidants in the complex therapy of symptomatic posttraumatic epilepsy *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013;113(6):26–34. (In Russ.)
  12. Трепилец В.М., Быкова О.В., Хачатрян Л.Г. Применение препарата Когитум у детей с детским церебральным параличом и нарушениями речи. *Нервные болезни* 2021;(1):28–33. DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12104  
Trepilets V.M., Bykova O.V., Khachatryan L.G. The use of the drug Kogitum in children with cerebral palsy and speech disorders. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2021;(1):28–33. (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12104
  13. Щедеркина И.О., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А. и др. Астенический синдром у детей и подростков: выбор терапии. *Нервные болезни* 2021;(2). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12322  
Shchederkina I.O., Ovsyannikov D.Yu., Glazyrina A.A. et al. Asthenic syndrome in children and adolescents: choice of therapy. *Nervnye bolezni = Nervous Diseases* 2021;(2). (In Russ.). DOI: 10.24412/2226-0757-2021-12322
  14. Bae S., Han D.H., Kim S.M. et al. Neurochemical correlates of internet game play in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2016;254:10–7. DOI: 10.1016/j.pychres.2016.05.006
  15. Baslow M.H. Evidence that the tri-cellular metabolism of N-acetylaspartate functions as the brain's "operating system": how NAA metabolism supports meaningful intercellular frequency-encoded communications. *Amino Acids* 2010;39(5):1139–45. DOI: 10.1007/s00726-010-0656-6
  16. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):45–9.
  17. Kuan E., Chen X., Du F., Ongur D. N-acetylaspartate concentration in psychotic disorders: T2-relaxation effects. *Schizophrenia Res* 2021;232:42–44. DOI: 10.1016/j.schres.2021.04.012
  18. Moffett J.R., Ross B., Arun P. et al. N-acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007;81(2):89–131. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2006.12.003
  19. Morland C., Nordengen K. N-acetyl-aspartyl-glutamate in brain health and disease. *International J Mol Sci* 2022;23(3):1268. DOI: 10.3390/ijms23031268
  20. Panayiotopoulos C., Bureau M., Caraballo R. et al. Idiopathic focal epilepsies in children. In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 5<sup>th</sup> edition with video. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 217–254.

**ORCID автора / ORCID of author**

М.Ю. Бобылова / M.Yu. Bobylova: <https://orcid.org/0000-0001-6125-0618>

**Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

**Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.**

Funding. The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.**

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patients signed an informed consent for the participation of children in the study.

Статья поступила: 15.09.2022. Принята к публикации: 05.10.2022.

Article submitted: 15.09.2022. Accepted for publication: 05.10.2022.

# Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях. Клиническая лекция

**А.С. Котов, К.В. Фирсов**

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

**Контакты:** Алексей Сергеевич Котов [alexeykotov1980@gmail.com](mailto:alexeykotov1980@gmail.com)

При дисфункции митохондрий преимущественно поражаются органы с высокой метаболической потребностью, в первую очередь – головной мозг. Эпилепсия является распространенным фенотипическим признаком как синдромных, так и несиндромных митохондриальных заболеваний. Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях плохо поддается лечению и часто является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с митохондриальной эпилепсией назначают различные антиэпилептические препараты, однако следует избегать митохондриотоксичных препаратов. Представлены описания синдромов MELAS, MERRF, Leigh и NARP.

**Ключевые слова:** эпилепсия, эпилептический приступ, митохондрии, MELAS, MERRF, Leigh, NARP

**Для цитирования:** Котов А.С., Фирсов К.В. Эпилепсия при митохондриальных заболеваниях. Клиническая лекция. Русский журнал детской неврологии 2022;17(4):63–70. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-63-70

## Epilepsy in mitochondrial diseases. Clinical lecture

*A.S. Kotov, K.V. Firsov*

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

**Contacts:** Alexey Sergeevich Kotov [alexeykotov1980@gmail.com](mailto:alexeykotov1980@gmail.com)

Mitochondrial dysfunction mainly affects organs with high metabolic demand, primarily the brain. Epilepsy is a common phenotypic sign of both syndromic and non-syndromic mitochondrial diseases. Epilepsy in mitochondrial diseases is poorly treatable and is often an unfavorable prognostic sign. Patients with mitochondrial epilepsy are prescribed various anti-seizure medications. Mitochondriotoxic drugs should be avoided. Descriptions of MELAS-syndrome, MERRF-syndrome, Leigh-syndrome, NARP-syndrome are given.

**Keywords:** epilepsy, seizure, mitochondria, MELAS, MERRF, Leigh, NARP

**For citation:** Kotov A.S., Firsov K.V. Epilepsy in mitochondrial diseases. Clinical lecture. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(4):63–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-4-63-70

Основными функциями митохондрий являются термогенез, генерация электрического потенциала, синтез АТФ за счет энергии, образующейся в них при окислении органических соединений. При дисфункции митохондрий преимущественно поражаются органы с высокой метаболической потребностью, в первую очередь – головной мозг. Одним из неврологических проявлений митохондриальных заболеваний могут быть эпилептические приступы. Впрочем, чаще всего они оказываются только одним из симптомов в развернутой клинической картине с поражением различных органов

и систем. Как правило, эпилепсия при митохондриальных заболеваниях плохо поддается лечению и часто является неблагоприятным прогностическим признаком. Пациентам с митохондриальной эпилепсией назначают различные антиэпилептические препараты (АЭП). Однако некоторые АЭП подавляют функцию митохондрий. Роль витаминов, пищевых добавок и различных диет остается недоказанной.

**MELAS-синдром** (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes – митохондриальная энцефаломиопатия, лактат-ацидоз и инсульты-

подобные эпизоды) — редкое системное митохондриальное заболевание, начинающееся в детстве после нормального периода раннего развития и обусловленное точечными мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК) в генах *MTTL1*, *MTTQ*, *MTTH*, *MTTK*, *MTTS1*, *MTND1*, *MTND5*, *MTND6*, *MTTS2*, вызывающими нарушение энергопродукции в митохондриальной дыхательной цепи. Мутации могут возникать *de novo* или наследоваться по материнской линии. Мутации не всегда приводят к болезни, поскольку из-за гетероплазмии большинство митохондрий остаются интактными.

В патогенезе этого синдрома участвуют несколько взаимодействующих механизмов: нарушение митохондриального производства энергии, ангиопатия, лактацидоз, дефицит окиси азота [9, 18, 23, 31]. Неспособность поврежденных митохондрий продуцировать достаточное количество энергии приводит к полиорганной патологии. Дефицит энергии также стимулирует митохондриальную пролиферацию в гладкомышечных и эндотелиальных клетках мелких кровеносных сосудов, что приводит к нарушениям микроциркуляции и появлению инсультоподобных эпизодов [8].

При MELAS-синдроме прежде всего страдают ткани с высоким энергопотреблением: мышечная и нервная. Также поражаются поджелудочная железа, сердце, глаза, печень и почки. Патологические изменения головного мозга включают гибель нейронов, демиелинизацию, пролиферацию астроцитов. Нередко встречаются кальцификаты в области базальных ганглиев. Болезнь носит прогрессирующий характер.

Для пациентов характерны низкий рост, мышечная слабость, гипотрофия, гипотония, миоклонии, нарушения сердечной проводимости, непереносимость физических нагрузок, отставание в нервно-психическом развитии, острая или хроническая почечная недостаточность, гипопаратиреоз, нейросенсорная тугоухость, нейропатии, поражение печени и желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет [2, 5, 22, 36].

Наряду с неврологическими проявлениями (эпилепсией, головными болями, мозжечковыми нарушениями, гиперкинезами, мышечной дистонией, инсультоподобными эпизодами) возможны психические нарушения [14].

Инсультоподобные эпизоды являются визитной карточкой MELAS-синдрома и встречаются у 84–99 % пациентов [21]. Данные состояния часто сопровождаются высокой температурой, сильной головной болью, судорогами. Причиной является не острая ишемия, а метаболическая дисфункция, при которой имеют место снижение синтеза АТФ, редукция окислительного фосфорилирования, повышение уровня лактата. Возможно появление таких симптомов, как гемианопсия, гемипарез, атаксия, интенционный тремор, корковая слепота, мигренеподобные головные боли,

зрительная агнозия, прозопагнозия, корковая глухота, слуховая агнозия, топографическая дезориентация, различные типы афазии, полушарный неглект, нарушения высших корковых функций.

Когнитивные нарушения связаны с диффузным поражением мозга (митохондриальное слабоумие) и усугубляются лактат-ацидозом [20]. Характерны быстрый регресс симптоматики и склонность к рецидивированию.

При этом синдроме необязательно наличие всех вышеперечисленных симптомов: даже при выявлении 1–2 симптомов следует заподозрить данную патологию.

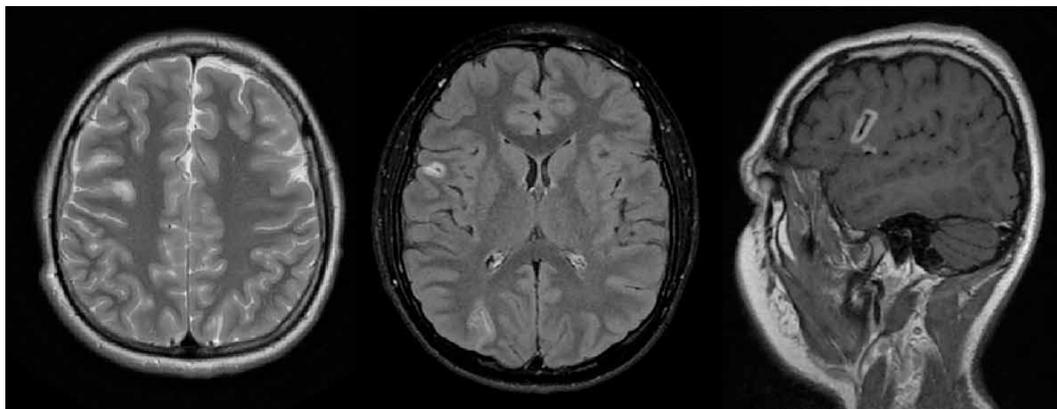
При MELAS-синдроме часто встречаются судороги (как во время инсультоподобных эпизодов, так и независимо от них) [12]. Приступы гетерогенны и не имеют патогномоничных признаков, могут быть фокальными и генерализованными, часто резистентными к терапии. Пациенты с тяжелыми эпилептическими приступами, как правило, имеют более тяжелую клиническую дисфункцию и более тяжелое поражение органов [13, 28].

Эпилептические приступы обычно возникают в острой фазе инсультоподобного эпизода [15]. На электроэнцефалограмме могут регистрироваться периодические латерализованные эпилептические разряды. Некоторые пациенты с точечной мутацией мтДНК *A3243G* полностью бессимптомны или имеют легкие симптомы, характерные для митохондриальных заболеваний [7].

Диагностика MELAS-синдрома затруднена из-за большого количества различных симптомов, на первый взгляд не связанных между собой, каждый из которых может дебютировать в разное время. Клинические, инструментальные и лабораторные методы диагностики выявляют сочетанное поражение различных органов и систем организма. Диагностическими критериями являются энцефалопатия, инсультоподобные эпизоды, лабораторные и гистологические признаки митохондриальной дисфункции, наличие мутаций в мтДНК. Необходим сбор семейного анамнеза и проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [35]. Признаком митохондриальной дисфункции является повышение уровня лактата в сыворотке и ликворе >0,45 %о [23, 30].

В биоптатах скелетных мышц выявляются «рваные красные волокна», указывающие на аномальное скопление митохондрий, и сосуды с сильной реакцией на сукцинатдегидрогеназу.

По данным нейровизуализации поражаются преимущественно височная, теменная и затылочная доли. Выявляются очаги, не соответствующие системе кровоснабжения определенной артерии, флуктуирующие, мигрирующие или исчезающие. Нередко выявляется кальцификация базальных ганглиев.



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная картина поражения преимущественно кортикального вещества правого полушария с признаками геморрагического пропитывания при синдроме MELAS (DWI, FLAIR, T1)

**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging of the lesion of the predominantly cortical substance of the right hemisphere with signs of hemorrhagic impregnation in MELAS syndrome (DWI, FLAIR, T1)

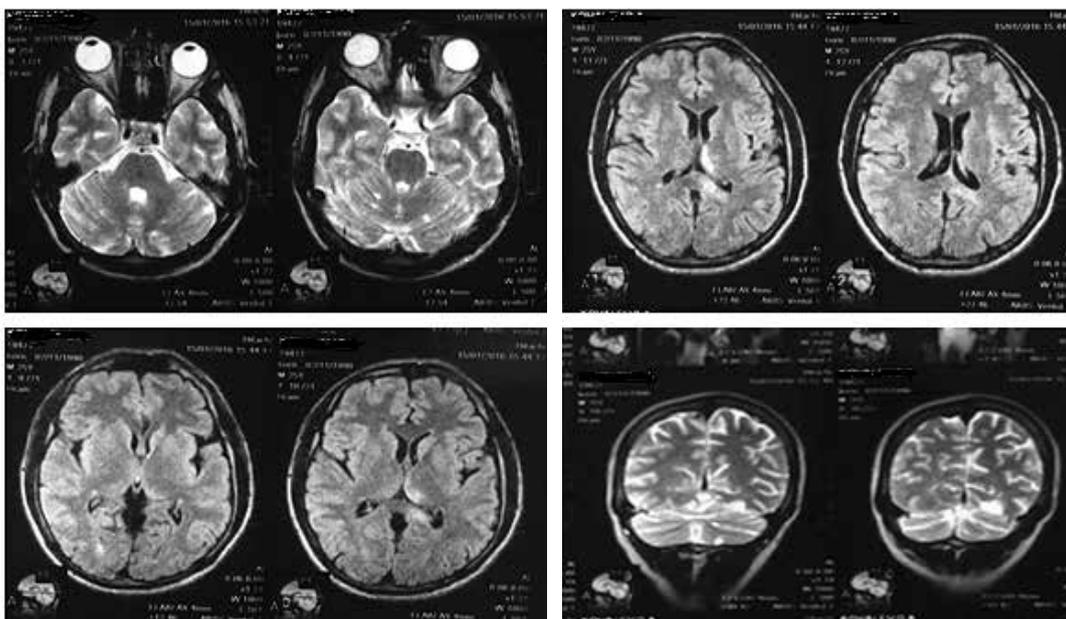
На рис. 1 представлена магнитно-резонансная (МР) картина поражения кортико-субкортикального вещества правого полушария большого мозга с признаками геморрагического пропитывания коры у 15-летнего пациента с MELAS. В кортикальной пластинке прецентральной борозды и теменно-затылочной области визуализируются участки патологически повышенного МР-сигнала, повторяющие форму извилин. На сериях постконтрастных изображений отмечается более выраженное повышение МР-сигнала.

На рис. 2 представлена МР-картина постинфарктных изменений в полушариях большого мозга и мозжечке, а также фокуса глиоза в левом таламусе у пациента с генетически подтвержденным синдромом MELAS.

Точный диагноз устанавливается на основании результатов молекулярно-генетического исследования мтДНК с выявлением конкретных мутаций [11, 39].

В настоящее время не существует эффективной терапии митохондриальных болезней. К сожалению, для этого синдрома нет единых рекомендаций, описывающих стандартные схемы приема лекарств. Многие из общепринятых методов лечения были предложены на основании небольшого числа клинических испытаний или описаний отдельных случаев [33].

Следует избегать длительных перерывов между приемами пищи, ограничить потребление жиров, увеличить потребление углеводов и жидкости.



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная картина постинфарктных изменений в полушариях большого мозга и мозжечке, а также глиоза левого таламуса у пациента с подтвержденным синдромом MELAS

**Fig. 2.** Magnetic resonance imaging of post-ischemic changes in the cerebral hemispheres and cerebellum, gliosis of the left thalamus in a patient with confirmed MELAS syndrome

В остром периоде метаболического инсульта используют различные классы препаратов: глюкокортикоиды, препараты для коррекции кислотно-щелочного баланса, антиагреганты, антиферменты и др. Однако четкого алгоритма назначения препаратов в данной ситуации не существует. Инсультоподобные эпизоды — как с судорогами, так и без них — могут отвечать на терапию прекурсорами оксида азота (L-аргинином, цитруллином), которые уменьшают их частоту и тяжесть [9, 25]. Однако следует учитывать, что L-аргинин способствует выделению NO — газа, способствующего расширению сосудов (что оказывает благоприятный эффект), но в избыточном количестве обладающего токсическим действием. При инфаркте прием L-аргинина в ряде случаев может вызвать повышенную смертность [34].

Карнитин и коэнзим Q10, широко применяемые в терапии MELAS-синдрома, не обладают доказанной эффективностью [8]. При лечении осложнений MELAS-синдрома следует избегать препаратов, угнетающих функцию митохондрий, например солей вальпроевой кислоты или фенобарбитала. Назначение вальпроата может вызывать аггравацию эпилептических приступов [19, 27, 29]. Приступы до начала или в ходе инсультоподобных эпизодов следует купировать с помощью АЭП с низкой митохондриальной токсичностью.

**MERRF-синдром** (myoclonic epilepsy with ragged red fibers — миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами) — системное митохондриальное заболевание, обусловленное точечными мутациями в генах мтДНК *MTTK*, *MTTL1*, *MTTH*, *MTTS1*, *MTTS2*, *MTTF*, *MTND5*. Поражаются структурные гены белковых субъединиц дыхательной цепи и гены транспортных РНК. Результатом точечных мутаций мтДНК при MERRF-синдроме является нарушение энергопродукции в митохондриальной дыхательной цепи [10, 38]. Чем больше мутантной мтДНК, тем сильнее выражены дефекты окислительного фосфорилирования и тяжелее проявления болезни. При дефекте энергетического метаболизма поражаются энергозависимые ткани и органы. Митохондриальное наследование происходит по материнской линии, заболевают все дети больной матери; больные мужского и женского пола поражаются в равной степени.

Выделяются следующие основные группы клинических проявлений: невысокий рост; патология мышечной системы (повышенная мышечная утомляемость, слабость, ухудшение переносимости физических нагрузок, ноющие боли в икроножных мышцах); эпилептические приступы. Могут наблюдаться произвольные подергивания мышц лица или рук без потери сознания, пароксизмы по типу кивков головой, генерализованные тонико-клонические приступы с потерей сознания. Миоклонии часто провоцируются

резкими звуками или вспышкой света. Встречается атаксия — нарушается координация движений, возникает неустойчивость при ходьбе и стоянии. Возможны нарушения чувствительности (ухудшаются зрение и слух (нейросенсорная тугоухость)) и когнитивных функций (снижаются память, концентрация внимания), кожные патологии (иногда выявляются липомы, гемангиомы), периферические невропатии, которые проявляются онемением, ощущением жжения, покалыванием в конечностях.

Для практического врача подозрение на MERRF-синдром должны вызвать следующие клинические признаки: мультисистемность и полиорганность поражения, материнский тип наследования, быстрая утомляемость пациента при физической нагрузке, боли в икроножных мышцах, миопатия, когнитивные нарушения, миоклонус-эпилепсия, атаксия, атрофия зрительных нервов, нейросенсорная тугоухость, нарушение глубокой чувствительности.

Редкими проявлениями являются кардиомиопатия, пигментная ретинопатия, пирамидные нарушения, офтальмопарез и липоматоз.

В лабораторных анализах при MERRF-синдроме может встречаться повышение уровней лактата и пировата в крови (лактат-ацидоз), высокое содержание белка в ликворе; на электроэнцефалограмме может обнаруживаться эпилептиформная активность или диффузные медленные волны; по данным МРТ — атрофия коркового и белого вещества больших полушарий, мозжечка, кальцификация базальных ганглиев; по данным электронейромиографии — снижение амплитуды и длительности потенциалов двигательных единиц, свидетельствующее о поражении мышечной ткани.

При микроскопическом исследовании мышечных биоптатов выявляются признаки атрофии: уменьшение размеров мышечных волокон, их бледное окрашивание, склероз эндомизия и перимизия. При окраске гистологических срезов трихромом по Гомори более чем в 5 % мышечных волокон обнаруживается наличие «рваных красных волокон». Изменяются края миофибрилл из-за пролиферации митохондрий и формирования митохондриальных агломератов по их периферии.

Лечебные мероприятия аналогичны описанным при MELAS-синдроме. Лечение носит симптоматический и паллиативный характер, направлено на улучшение состояния пациента. Для замедления атрофических процессов в мышечной ткани необходима физическая активность.

В качестве АЭП применяются клоназепам, ламотриджин, леветирацетам, топирамат. Следует избегать препаратов, угнетающих функцию митохондрий, например солей вальпроевой кислоты или фенобарбитала.

Течение заболевания прямо пропорционально количественной выраженности поражения ДНК и варьирует в широких пределах — от стертых клинических

форм до тяжелых, фатальных. Начало в детском возрасте ассоциировано с менее благоприятным прогнозом. При неотягощенном течении болезни и систематическом лечении продолжительность жизни пациентов может не отличаться от таковой в общей популяции. При развернутом течении прогноз неблагоприятный; летальный исход наступает в течение 10–15 лет от начала заболевания.

**Leigh-синдром** (синдром Лея, болезнь Лея, болезнь Ли, подострая некротизирующая энцефаломиопатия, подострая некротизирующая энцефалопатия) – системное митохондриальное заболевание, обусловленное мутациями в генах, кодирующих полипептиды комплексов дыхательной цепи митохондрий, а также белков, принимающих участие в их сборке на внутренней поверхности митохондриальной мембраны (*BCS1L*: с.-53G>T; *BCS1L*: с.-50+425T>C; *BCS1L*: с.-40-307C>G; *PDHA1*: 13-BP INS, EX10; *PDHA1*: с.29G>C (p.Arg10Pro); *PDHA1*: с.58-1G>0A). Согласно данным П.Г. Цыганковой и соавт. (2010), мутации в гене *SURF1* относятся к числу наиболее распространенных в российской популяции [3].

Для данного синдрома характерна генетическая гетерогенность. В настоящее время идентифицированы патогенные мутации более чем в 75 генах, кодируемых 2 геномами (митохондриальным и ядерным) [26].

Наиболее распространенные формы заболевания – синдром Лея, связанный с недостаточностью комплекса III дыхательной цепи митохондрий, ассоциированный с мутациями гена *BCS1L*, и X-сцепленная форма синдрома Лея, ассоциированная с мутациями гена *PDHA1*.

При Leigh-синдроме отмечаются двусторонние поражения (очаги некроза, глиоза, прорастания сосудов) ствола мозга, зрительного бугра, базальных ганглиев, мозжечка, спинного мозга. Считается, что причинами поражения являются недостаток АТФ, свободные радикалы и накопление лактата. Однако в настоящее время энергетическая депривация как механизм патологического процесса при Leigh-синдроме ставится под сомнение. Предполагается, что основными вредными факторами служат гипокапния (снижение  $pCO_2$ ) и респираторный алкалоз (повышение рН). Причиной болезни является не истощение АТФ, а внутриклеточное подщелачивание (и/или гипероксия) [32].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному, митохондриальному, X-сцепленному рецессивному механизмам. При аутосомно-рецессивном наследовании ребенок заболевает при получении от обоих родителей по 1 копии гена с мутацией, сами родители являются бессимптомными носителями. При митохондриальном типе наследования заболевают все дети больной матери. У больного отца и здоровой матери дети будут здоровы. При X-сцепленной рецессивной форме заболевания имеется дефект какого-либо

из генов, расположенных на половой X-хромосоме. Болезнь проявляется при отсутствии у человека другой X-хромосомы с нормальной копией того же гена. У женщины носительницы мутантного гена сыновья заболевают в 50 % случаев, а дочери болеют, если отец также болен.

Отличительными признаками заболевания являются симметричные поражения в базальных ганглиях или стволе головного мозга по данным МРТ, а также клиническое течение с быстрым ухудшением когнитивных и двигательных функций [4]. Отмечается значительная клиническая и генетическая гетерогенность [16].

Заболевание имеет раннее начало – от 2 мес до 1-го года жизни. Однако встречаются и более поздние случаи [40].

По данным метаанализа и систематического обзора 2020 г., наиболее распространенными клиническими признаками синдрома являются повышенный уровень лактата в крови и/или спинномозговой жидкости (72 %), задержка развития (57 %), гипотония (42 %) с последующей дыхательной дисфункцией (34 %), эпилептические приступы (33 %), плохой аппетит (29 %) и слабость (27 %). Около 80 % пациентов имеют дефицит ферментного комплекса дыхательной цепи или изолированный дефицит комплекса I (35 %), 32 % – мутации мтДНК и 38 % – мутации ядерной ДНК. Пациенты с мутациями ядерной ДНК моложе пациентов с мутациями мтДНК ( $8,82 \pm 13,88$  года против  $26,20 \pm 41,11$  года,  $p = 0,007$ ). Наиболее распространенным признаком является повышенный уровень лактата в крови или ликворе [6].

Диагноз подтверждается анализом генов, кодирующих белки энергетического обмена, ассоциированных с заболеванием.

В настоящее время не существует эффективной терапии Leigh-синдрома. Лечебные мероприятия аналогичны описанным при синдромах MELAS, MERRF. Лечение носит симптоматический, метаболический и паллиативный характер, направлено на улучшение состояния пациента. Для замедления атрофических процессов в мышечной ткани необходима физическая активность.

Прогноз при данном заболевании неблагоприятный. Пациенты с синдромом Лея, связанным с недостаточностью комплекса III дыхательной цепи митохондрий, живут в среднем не более 2 лет. Мальчики с X-сцепленной формой синдрома Лея проживают от 1 до 5 лет [1]. К летальному исходу приводят паралич дыхательного центра, прогрессирующая энцефалопатия, сопутствующие инфекции.

**NARP-синдром** (neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP-syndrome) – невропатия, атаксия и пигментная дегенерация сетчатки) – системное митохондриальное заболевание, обусловленное точечными мутациями мтДНК, характеризующееся сочетанием

проксимальной нейрогенной мышечной слабости, сенсомоторной нейропатии, атаксии и пигментной ретинопатии.

NARP-синдром вызывается точечными мутациями m.8993T>C и m.8993T>G гена *MT-ATP6* [17]. Мутации в гене *MT-ATP6* изменяют структуру или функцию АТФ-синтазы, снижая способность митохондрий производить АТФ. Мутация T8993C считается клинически более мягкой, чем мутация T8993G. При уровне гетероплазмии >90 % у пациентов имеется прогрессирующая нейродегенерация. Тяжесть заболевания связана с процентным содержанием митохондрий, имеющих генетические изменения. Пациенты с NARP-синдромом имеют мутацию *MT-ATP6* в 70–90 % митохондрий. При доле аномальной мтДНК <60 % заболевание протекает бессимптомно или проявляется только мягкой пигментной абiotрофией сетчатки и мигренеподобными головными болями. При 90–95 % мутаций имеет место более тяжелое заболевание – Leigh-синдром.

По всей видимости, эти 2 заболевания можно представить как один развернутый континуум. В связи с этим выделяется «Leя-подобный синдром» – данный термин применяют в случаях с клиническими и другими признаками, позволяющими предположить синдром Leя, которые, однако, не соответствуют строгим диагностическим критериям.

Мутации наследуются по материнской линии. Мать пробанда, имеющая патогенный вариант мтДНК, может иметь или не иметь симптомы заболевания. В большинстве случаев мать имеет гораздо меньшую долю аномальной мтДНК, чем пробанд, и обычно остается бессимптомной или имеет только легкие симптомы. Иногда у матери, имеющей значительную долю аномальной мтДНК, в зрелом возрасте развиваются тяжелые симптомы [37].

При визуализации высокого разрешения в структурах головного мозга и сетчатки при данном синдроме выявляются паттерны повреждения тканей, характеризующиеся гетерогенными участками потери нейронов [17].

Симптомы могут проявляться в период от новорожденности до зрелого возраста, но обычно в возрасте от 3 до 12 мес, часто после вирусной инфекции. Более позднее начало заболевания (в возрасте после 1 года, включая дебют во взрослом возрасте) и более медленное прогрессирование наблюдаются у 25 % пациентов.

Проявления заболевания включают мышечную слабость, сенсорную нейропатию (онемение, покалывание или боль в руках и ногах), атаксию, атрофию зрительного нерва, пигментный ретинит, нарушения движения глаз, эпилептические приступы. Также

возможны нейросенсорная тугоухость, низкий рост, дефекты сердечной проводимости. Неспособность к обучению, задержка в развитии, деменция являются распространенным явлением.

Эпилепсия с крайне тяжелым (катастрофическим) течением может сопровождать тяжелые формы NARP-синдрома с ранним дебютом, однако в случаях с подростковым и взрослым началом более характерны редкие приступы. У взрослых при данном синдроме выявление нарушений на электроэнцефалограмме может предшествовать возникновению приступов [24].

Лактат-ацидоз, миофибриллы с рваными краями не являются обязательными симптомами NARP-синдрома. Отмечаются признаки периферической сенсорной и сенсомоторной полиневропатии, дисфункция палочек сетчатки. При МРТ головного мозга выявляются атрофия мозжечка и коры головного мозга, очаги некроза в области базальных ганглиев; при МР-спектроскопии – повышение уровня лактата.

Диагноз подтверждается выявлением мутаций мтДНК, характерных для данного синдрома. Молекулярно-генетическое тестирование включает целенаправленное тестирование одного гена, секвенирование митохондриального генома и более полное геномное тестирование.

Дифференциальная диагностика проводится с болезнями, сопровождающимися атаксией и пигментным ретинитом.

В настоящее время не существует эффективного лечения NARP-синдром. Лечебные мероприятия аналогичны описанным при синдромах MELAS, MERRF, Leigh. При обострении ацидоза применяются бикарбонат натрия или цитрат, при дистонии – бензгексол, баклофен, тетрабеназин, габапентин, инъекции ботулотоксина по отдельности или в комбинации. При кардиомиопатии может потребоваться антиконгестивная терапия [37].

Прогноз при данном заболевании зависит от процентного содержания митохондрий, имеющих генетические изменения. Однако долгосрочный исход не может быть надежно предсказан на основе результатов молекулярно-генетических тестов. Для наблюдения за прогрессированием и появлением новых симптомов необходимо периодически проводить неврологические, офтальмологические и кардиологические обследования.

Эпилепсия является распространенным фенотипическим признаком как синдромных, так и несиндромных митохондриальных заболеваний. В лечении эпилептических приступов при митохондриальных заболеваниях следует избегать митохондриотоксичных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Батышева Т.Т., Кондакова О.Б., Квасова О.В. Наследственные заболевания в практике детского невролога. Методические рекомендации № 24. М., 2015.  
Batyshcheva T.T., Kondakova O.B., Kvasova O.V. Hereditary diseases in the practice of a pediatric neurologist. Methodological recommendations No. 24. Moscow, 2015. (In Russ.)
2. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Е.Ю. Вельтищева, П.А. Темина. М.: Медицина, 1998. 496 с.  
Hereditary diseases of the nervous system. Guidelines for doctors. Ed. by E.Yu. Veltischev, P.A. Temin. Moscow: Medicine, 1998. 496 p. (In Russ.)
3. Цыганкова П.Г., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. и др. Синдром Ли, обусловленный мутациями в гене *SURF1*: клинические и молекулярно-генетические особенности. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(1):25–32.  
Tsygankova P.G., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu. et al. Syndrome Leigh caused by mutations in the *SURF1* gene: clinical and molecular-genetic characteristics. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(1):25–32. (In Russ.)
4. Baertling F., Rodenburg R.J., Schaper J. et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85(3):257–65. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304426
5. Ban S. Mori N., Saito K. et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS) with special reference to extra-neuromuscular abnormalities. Acta Pathol Jpn 1992;42:818–25. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1992.tb01883.x
6. Chang X., Wu Y., Zhou J. et al. A meta-analysis and systematic review of Leigh syndrome: clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations. Medicine (Baltimore) 2020;99(5):e18634. DOI: 10.1097/MD.00000000000018634
7. Demarest S.T., Whitehead M.T., Turnacioglu S. et al. Phenotypic analysis of epilepsies in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes-associated mitochondrial DNA A3243G mutation. J Child Neurol 2014;29(9):1249–56. DOI: 10.1177/0883073814538511
8. El-Hattab A.W., Adesina A.M., Jones J., Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Mol Genet Metab 2015;116(1–2):4–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.06.004
9. El-Hattab A.W., Emrick L.T., Hsu J.W. et al. Impaired nitric oxide production in children with MELAS syndrome and the effect of arginine and citrulline supplementation. Mol Genet Metab 2016;117(4):407–12. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.01.010
10. Enriquez J.A., Chomyn A., Attardi G. MtDNA mutation in MERRF syndrome causes defective aminoacylation of tRNA(Lys) and premature translation termination. Nat Genet 1995;10(1):47–55. DOI: 10.1038/ng0595-47
11. Finsterer J., Zarrrouk-Mahjoub S. Diagnosing MELAS requires clinical and genetic information. J Clin Neurosci 2019;61:325, 326. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.10.127
12. Finsterer J., Zarrrouk-Mahjoub S. Epilepsy in MELAS. Pediatr Neurol 2017;67:e7–e8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.10.015
13. Finsterer J., Zarrrouk-Mahjoub S. Focal and generalized seizures may occur in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS) patients. J Child Neurol 2015;30(11):1553–4. DOI: 10.1177/0883073814567539
14. Finsterer J., Zarrrouk-Mahjoub S. MELAS can be psychiatric and neurological. eNeurological Sci 2018;11:3–4. DOI: 10.1016/j.ensci.2018.04.002
15. Finsterer J. Aphatic epileptic state as a manifestation of a stroke-like episode in MELAS. Epilepsy Res 2020:106531. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106531
16. Finsterer J. Leigh and Leigh-like syndrome in children and adults. Pediatr Neurol 2008;39(4):223–35. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.07.013
17. Gelfand J.M., Duncan J.L., Racine C.A. et al. Heterogeneous patterns of tissue injury in NARP syndrome. J Neurol 2011;258(3):440–8. DOI: 10.1007/s00415-010-5775-1
18. Goto Y., Horai S., Matsuoka T. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. Neurology 1992;42:545–50. DOI: 10.1212/wnl.42.3.545
19. Hsu Y.C., Yang F.C., Perng C.L. et al. Adult-onset of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome presenting as acute meningoencephalitis: a case report. J Emerg Med 2012;43(3):e163–6. DOI: 10.1016/j.jemermed.2009.10.021
20. Ichikawa H. Higher brain dysfunction in mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Brain Nerve 2016;68(2):151–7. DOI: 10.11477/mf.1416200366
21. Iizuka T., Sakai F., Kan S., Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. Neurology 2003;61(9):1238–44. DOI: 10.1212/01.wnl.0000091888.26232.fe
22. Kärppä M., Syrjäälä P., Tolonen U., Majamaa K. Peripheral neuropathy in patients with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. J Neurol 2003;250(2):216–21. DOI: 10.1007/s00415-003-0981-8
23. Kaufmann P., Shungu D.C., Sano M.C. et al. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. Neurology 2004;62:1297–302. DOI: 10.1212/01.wnl.0000120557.83907.a8
24. Keränen T., Kuusisto H. NARP syndrome and adult-onset generalised seizures. Epileptic Disord 2006;8(3):200–3.
25. Koenig M.K., Emrick L., Karaa A. et al. Recommendations for the management of strokelike episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes. JAMA Neurol 2016;73(5):591–4. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.5072
26. Lake N.J., Compton A.G., Rahman S., Thorburn D.R. Leigh syndrome: One disorder, more than 75 monogenic causes. Ann Neurol 2016;79(2):190–203. DOI: 10.1002/ana.24551
27. Lam C.W., Lau C.H., Williams J.C. et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. Eur J Pediatr 1997;156(7):562–4. DOI: 10.1007/s004310050663
28. Lee H.N., Eom S., Kim S.H. et al. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). Pediatr Neurol 2016;64:59–65. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.016
29. Lin C.M., Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA. Metab Brain Dis 2007;22(1):105–9. DOI: 10.1007/s11011-006-9039-9
30. Marie S.K.N., Goto Y., Passos-Bueno M.R. et al. Caucasian family with the 3271 mutation in mitochondrial DNA. Biochem Med Metab Biol 1994;52:136–9. DOI: 10.1006/bmmb.1994.1045
31. Ohama E., Ohara S., Ikuta F. et al. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. Acta Neuropathol 1987;74:226–33. DOI: 10.1007/BF00688185
32. Pronicka E. Hypocapnic hypothesis of Leigh disease. Med Hypotheses 2017;101:23–7. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.01.016
33. Santa K.M. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)

- syndrome. *Pharmacotherapy* 2010;30(11):1179–96.  
DOI: 10.1592/phco.30.11.1179
34. Schulman S.P., Becker L.C., Kass D.A. et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the vascular interaction with age in myocardial infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295(1):58–64. DOI: 10.1001/jama.295.1.58
  35. Shi Y.H., Zhao J.H., Song J.L. et al. Analysis on clinical features and functional MRI of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2016;96(37):2969–72.  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.37.004
  36. Suzuki T., Fujino T., Sugiyama M., Ishida M. A case of mitochondrial encephalomyopathy (MELAS). *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1996;38(2):109–14.
  37. Thorburn D.R., Rahman J., Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. In: *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington, 1993–2021.
  38. Wallace D.C., Zheng X.X., Lott M.T. et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988;55(4):601–10. DOI: 10.1016/0092-8674(88)90218-8
  39. Wang Y.X., Le W.D. Progress in diagnosing mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(13):1820–5.  
DOI: 10.4103/0366-6999.159360
  40. Wei Y., Cui L., Peng B. Mitochondrial DNA mutations in late-onset Leigh syndrome. *J Neurol* 2018;265(10):2388–95.  
DOI: 10.1007/s00415-018-9014-5

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.С. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0001-6260-6989>  
К.В. Фирсов / K.V. Firsov: <https://orcid.org/0000-0002-3291-7994>

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

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

## Отзыв на учебник А.С. Петрухина, М.Ю. Бобыловой «Неврология и нейрохирургия» (в 2 томах; М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023)

Учебник «Неврология и нейрохирургия», предназначенный для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов, написан профессором А.С. Петрухиным совместно с его ученицей – доцентом М.Ю. Бобыловой. Это далеко не первый учебник, вышедший из-под пера крупного ученого и известного специалиста в области детской неврологии. В этом году исполнится 23 года со дня выхода в свет фундаментального руководства для врачей «Эпилептология детского возраста» под редакцией проф. А.С. Петрухина, которое заложило основы для развития современной эпилептологии в России. Профессор Андрей Сергеевич Петрухин является автором и соавтором более 10 монографий и фундаментальных руководств, в том числе работы «Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия» (2000 г., в соавторстве с проф. К.Ю. Мухиным); учебника «Неврология детского возраста» (2004 г.); атласа по клинической электроэнцефалографии «Эпилепсия. Атлас электро-клинической семиологии» (2004 г., в соавторстве с проф. К.Ю. Мухиным и Л.Ю. Глухой), который – первый в СНГ – является настольной книгой многих неврологов и нейрофизиологов; фундаментального труда «Клиническая детская неврология» (2008 г.) и многих других. А в 2009 г. был выпущен учебник Андрея Сергеевича Петрухина «Детская неврология» в 2 томах, который рекомендован в качестве базового для студентов всех медицинских вузов России.

В настоящем издании учебника отражены как классические синдромы, так и последние достижения в неврологии детского возраста, даны подробные описания клинической картины заболеваний нервной системы и приведены современные классификации заболеваний и их форм. Кроме описанных ранее методик исследования нервной системы ребенка в эволюционно-возрастном аспекте, в учебнике отражены и современные методы нейровизуализации, а также электрофизиологические методы, способствующие более ранней и точной диагностике заболеваний мозга.

При описании врожденных аномалий и наследственных заболеваний нервной системы приводятся методы молекулярно-генетических исследований последнего поколения, позволяющие лучше понять как этиологию, так и патогенез заболеваний. Это относится прежде всего к группе нервно-мышечных, нейрометаболических и нейродегенеративных заболеваний. В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в развитии генетики, в том числе изучения генетических основ на-



следственных заболеваний нервной системы. Наиболее раннее установление точного генетического диагноза определяет выбор оптимальных подходов к лечению больного, позволяет получить объективную информацию о прогнозе течения болезни и провести генетическое консультирование семьи. В настоящее время с каждым днем растет число генетических заболеваний, для которых разработана таргетная (целевая) терапия, что приводит к существенному улучшению качества жизни больных детей, для которых еще десятилетие назад диагноз был смертельным приговором.

Особое внимание уделяется эпилепсии, так как это заболевание очень распространено и встречается преимущественно в детском возрасте. Именно в детском возрасте характерен дебют большинства эпилептических синдромов; в некоторых из этих случаев течение заболевания ограничено детским возрастом, в других приступы продолжаются на протяжении всей жизни. Хотя тяжесть течения эпилепсии определяется преимущественно формой заболевания (синдромом) и лежащей в основе причиной (этиологией), ранняя точная диагностика, способствующая определению верной тактики лечения, правильный подбор антиэпилептических препаратов и грамотное ведение больного в наибольшей степени определяют качество жизни пациента и членов его семьи. Исчерпывающе раскрыты сведения об этиологии и патогенезе этого сложного в диагностическом плане заболевания, дано точное описание различных эпилептических синдромов и ти-

пов приступов в соответствии с классификацией Международной противэпилептической лиги 2017 г. Представлены современные стандарты лечения различных форм эпилепсии у детей, а их, в отличие от эпилепсии у взрослых, более 40. Впервые в учебник включены современные методы хирургического лечения эпилепсии и показания к ним. Этот раздел написан признанными специалистами в области хирургии эпилепсии. Разработка и совершенствование современных методик прехирургической диагностики и хирургического лечения эпилепсии в последние годы способствуют наиболее точному определению зоны начала приступов и дают шанс на достижение свободы от приступов многим ранее абсолютно резистентным к лечению пациентам с тяжелыми инвалидизирующими формами заболевания.

Совершенно новый раздел учебника посвящен краниосиностозам и их хирургическому лечению. Приведены также виды оперативного лечения при гидроцефалии, травмах и опухолях в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Необходимо отметить, что учебник построен так, что отражает

взаимодействие с другими медицинскими специальностями; например, имеются описания поражения нервной системы при болезнях крови и других системных заболеваниях. Описаны аутоиммунные (паранеопластические) заболевания мозга, их дифференциальная диагностика, тактика установления диагноза и выбора методов лечения.

Учебник состоит из 2 томов, что представляется более удобным, так как общая часть и топическая диагностика познаются студентами на IV курсе медицинских вузов, а неврологическая нозология — на V курсе. Это позволяет сделать более уменьшенным формат каждого тома.

Учебник полностью соответствует принятому Федеральному государственному образовательному стандарту высшего образования и будет полезен не только для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов, но и для ординаторов, обучающихся по специальности «неврология», а также педиатров. Кроме того, этот фундаментальный труд, безусловно, окажет помощь в работе практикующих врачей: неврологов различных направлений, нейрохирургов и педиатров.

**К.Ю. Мухин,**

*д.м.н., профессор, руководитель Клиники  
Института детской неврологии и эпилепсии  
им. Святителя Луки*



## Памяти Владимира Ильича Козьявкина (1947–2022)

**16 декабря 2022 г. в возрасте 75 лет скоропостижно скончался Владимир Ильич Козьявкин, выдающийся врач, невролог, реабилитолог.**

Это известие потрясло коллег и родителей пациентов из многих стран. Благодаря своему уникальному таланту целителя Владимир Ильич дал возможность жить полноценной жизнью тысячам детей с таким, казалось бы, безнадежным диагнозом, как детский церебральный паралич.

В организованную им Международную клинику восстановительного лечения в г. Трускавце, как в Мекку, стремились пациенты со всего мира. Эту клинику посещали и всемирно известные неврологи и реабилитологи, чтобы лично ознакомиться с его удивительным талантом врача и ошеломляющими по эффективности результатами восстановления утраченных или неразвившихся функций при поражении мозга. Я также многократно посещал эту клинику и не переставал удивляться как самой энергии Владимира Ильича, так и чудесному исцелению пациентов. Признаюсь, я многократно брался написать статью с разгадкой его чудесного дара, но не находил не столько слов, чтобы это выразить, сколько достаточных научных фактов, объясняющих резервные возможности

мозга. Мне, к сожалению, не удалось сделать это при жизни Владимира Ильича. И вот сейчас, получив новые научные данные, я попытаюсь это сделать.

Профессор Козьявкин разработал свою уникальную систему, которая получила название «Система интенсивной нейрофизиологической реабилитации, или метод профессора В.И. Козьявкина». Эта система в течение 25 лет с успехом применяется в реабилитации детей, страдающих детским церебральным параличом, и основана на мультимодальном подходе, воздействуя на все звенья функциональной системы движения.

Основные положения метода заключаются в следующем:

1. Мозг учится через мотивацию.
2. Обучение происходит посредством противоречащей стимуляции.
3. Особое внимание уделяется функции позвоночника: снятие блокировки суставов и восстановление кровоснабжения корешков периферических нервов, а также прерывание патологической циркуляции импульсов, которые усиливают спастичность на сегментарном уровне.

Именно в этом уникальном и комплексном подходе состоит отличие концепции В.И. Козьявкина от ранее предложенных методов восстановительного лечения при детском церебральном параличе. Все ранее применяемые методы, начиная с методики В. и К. Bobath (которые разработали способ гашения патологической постуральной активности), включая метод Фелпса (снижение спастичности с помощью точечного массажа), кинезотерапии и метода

Войта (методика терапии у младенцев), основывались на какой-либо одной стороне патологического состояния, возникшего при поражении мозга: либо на устранении контрактур, либо на гашении патологических постуральных рефлексов, либо на развитии движений с преодолением спастичности.

Чтобы понять и объяснить высокую эффективность метода интенсивной нейрофизиологической реабилитации профессора В.И. Козьявкина, необходимо обратиться к фундаментальным работам российских физиологов: первого лауреата Нобелевской премии и основателя нейрофизиологии И.П. Павлова и его ученика и последователя П.К. Анохина с его теорией функциональных систем. Развивая учение И.П. Павлова, Анохин показал, что осуществление функции мозга, в особенности такой древней в эволюционном отношении как движение, выполняется сложной функциональной системой, состоящей из центрального звена – мозга и периферического звена – опорно-двигательного аппарата (собственно говоря, исполнительного органа). По мнению академика П.К. Анохина, «всякая компенсация нарушенных функций может иметь место только при мобилизации значительного числа физиологических компонентов, зачастую расположенных в различных отделах центральной нервной системы и рабочей периферии, тем не менее, всегда функционально объединенных на основе получения конечного приспособительного эффекта. Такое функциональное объединение различно локализованных структур и процессов на основе получения конечного (приспособительного) эффекта и было названо «функциональной системой» (П.К. Анохин, 1968).

Опорно-двигательный аппарат представляет собой сложную систему, центральным стер- жнем которой является позвоночник. Позвоноч- ник составляет основу скелета, соединяясь множеством связок с конечностями, которые посредством сокращения мышц выполняют ис- полнительную функцию. В самом позвоночнике более 100 суставов. В многочисленных работах специалистов убедительно показано, что детский церебральный паралич по своей патофизиологии принципиально отличается от параличей взро- слых. Отличия состоят преимущественно в том, что мозг поражается на ранних этапах разви- тия и не происходит формирования функций в постнатальном онтогенезе.

Для сохранения жизнеспособности орга- низма после повреждения мозга происходит перестройка всей интегративной системы мозга, и, согласно теории П.К. Анохина, функ- циональные системы переходят на режим минимального обеспечения функций. Управ- ление движениями осуществляется на 3 уров- нях: 1) головной мозг; 2) спинной мозг с его проводниками и моторными клетками; 3) периферические нервы, оканчивающиеся нервно-мышечными синапсами, и многочи- сленный рецептивный аппарат, обеспечива- ющий перцепцию (как глубокую, так и по- верхностную чувствительность, позволяющие осуществлять обратную связь).

Детский мозг более пластичен (по сравне- нию со взрослым) и способен перестраивать- ся посредством повторяющейся интенсивной проприоцепции при повторении лечебных движений. Однако для того, чтобы реализо- вать эту задачу, необходимо каким-то обра- зом ликвидировать или по крайней мере ослабить спастичность и разблокировать суставы.

Именно профессор Козьявкин разработал оригинальный подход и методику воздейст- вия на все звенья функциональной системы.

Первоначально путем мануальной терапии производится разблокировка суставов позво- ночника на всех уровнях, что приводит к поразительному визуальному эффекту: пальцы рук разжимаются, кисть раскрывает- ся, ребенок встает на ноги, опираясь на пол- ную стопу, контрактуры голеностопных суста- вов исчезают (хотя бы на какое-то время), что позволяет в течение некоторого времени проводить лечебные мероприятия без при- менения миорелаксантов и ботулинотерапии. Во многих случаях пациенты с детским цере- бральным параличом смогли встать с инва- лидной коляски, которой пользовались мно- го лет, или получали возможность стоять и ходить.

Каковы же патофизиологические основы и механизмы спастичности при детском це- ребральном параличе, и какие репаративные процессы могут происходить при проведении реабилитационных процедур? Именно про- фессор В.И. Козьявкин подошел к решению этой задачи с иных позиций, а именно: перед применением различных методик воспита- ния движений он проводил разблокировку суставов позвоночника, тем самым разрывая патологическую циркуляцию импульсов, под- держивающую спастичность на сегментарном уровне, и обеспечивая полноценное крово- снабжение спинного мозга. Далее, воздейст- вую на проприорецепторы суставов и связок, а также многочисленные рецепторы кожи, можно обеспечить восприятие ребенком окружающей среды и собственного тела и создать в дальнейшем модель движений путем их систематического повторения. Эф- фективность этой модели подтверждается статистическими исследованиями группы реабилитологов, продолжавшимися практи- чески четверть века. Таким образом, мульти- модальный подход к развитию движений состоит в том, что лечебные воздействия

осуществляются на всех уровнях нервной системы (головной и спинной мозг, перифе- рическая нервная система и рецепторные поля, включая как экстерорецепторы, так и проприорецепторы) и охватывают все звенья функциональной системы движения (мозг, опорно-двигательный аппарат и систему восприятия), через которую осуществляется обратная связь, и на уровне мозга формирует- ся функциональный динамический стереотип по И.П. Павлову (И.П. Павлов, 1951, 1973).

Однако оставалось неясным, почему же при мануальном воздействии на позвоноч- ник по методу В.И. Козьявкина снижается мышечный тонус и активируются произволь- ные движения. В последнее время появилась информация об открытии в спинном мозге дополнительной моторной зоны, активация которой приводит к восстановлению движений при повреждении спинного мозга (С. Kathe и соавт., 2022). С. Kathe и соавт., авторы статьи "The neurons that restore walking after paralysis", опубликованной в 2022 г. в журнале Nature, описали 9 случаев восстановления ходьбы у пациентов с хронической травмой спинного мозга после эпидуральной электрической стимуляции поясничного отдела спинного мозга в рамках нейрореабилитации. Данные, полученные у этих пациентов, а также резуль- таты экспериментальных исследований на животных позволили авторам идентифици- ровать «обеспечивающую восстановление» субпопуляцию нейронов, играющую определя- ющую роль – «необходимую и достаточную» для восстановления движений после паралича. По всей видимости, мануальные воздействия на позвоночник усиливают кровоток и приводят к восстановлению произвольной ходьбы.

Профессор Владимир Ильич Козьявкин на- всегда останется в нашей памяти как высочай- ший профессионал, целитель, человек высоких моральных качеств, наш близкий друг.

**А.С. Петрухин,**

*д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики  
лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России*

