РУССКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

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

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Оценка исхода медикаментозной терапии у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив приступов после достижения ремиссии

Эффективность и переносимость сультиама в лечении эпилепсии

Эпилепсия и врожденный церебральный паралич: параллели между локализацией аномалий генома и клиническими проявлениями

Энцефалопатия Вернике в сочетании с острой полиневропатией под маской демиелинизирующего заболевания у подростка с расстройством пищевого поведения

№ 1
2024
ТОМ 19 / VOL. 19
http://rjdn.abvpress.ru

Инфира®

вигабатрин

Применяется при лечении*:

- инфантильных спазмов (синдром Веста)
- резистентной парциальной эпилепсии со вторичной генерализацией или без

* С подробной информацией Вы можете ознакомиться на сайте: инфира.рф

Развитие без преград

Талопса®

сультиам

Применяется с 3 лет для лечения:

- фокальных эпилептических приступов;
- возраст-зависимых форм эпилепсии детского возраста;
- форм эпилепсии с миоклоническими приступами;
- коррекции поведенческих расстройств при эпилепсии;
- коррекции гиперкинетического поведения

С полной информацией по препарату Вы можете ознакомиться на сайте: талопса.рф

РИНФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

г. Москва, Большой Саввинский переулок, д. 11
8 (495) 933 0385 www.ринфарм.рф

Реклама

Собственные разработки и продукты для импортозамещения

Масштабное биотехнологическое производство

Партнерство с ведущими научными центрами

Представительства в России и за рубежом

10 000+
единиц продукции

22
года на рынке

5 000+
высококвалифицированных сотрудников

11
производственных площадок

Группа компаний «Р-Фарм» — один из лидеров инновационных технологий здоровья

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

rpharm.ru

Р-ФАРМ
Инновационные технологии здоровья

Реклама АО «Р-Фарм»
rpharm.ru

МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ «АБВ-ПРЕСС»

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ

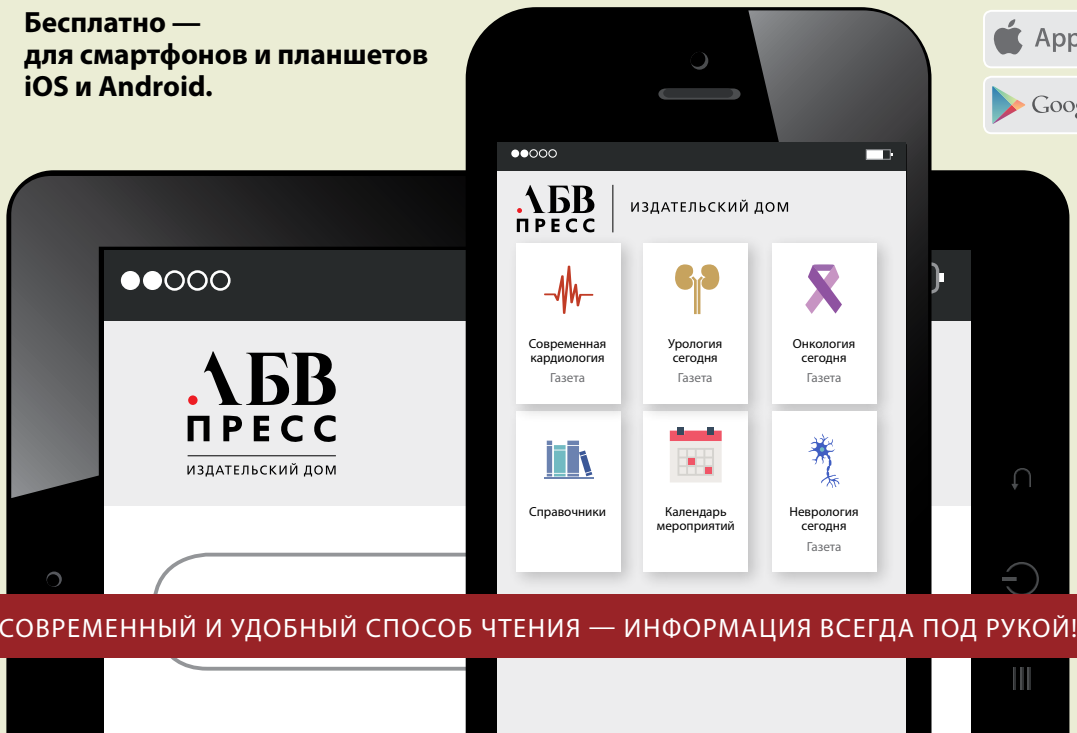
- Газеты «Онкология сегодня», «Урология сегодня», «Современная Кардиология», «Неврология сегодня», «Педиатрия сегодня», «Акушерство и гинекология сегодня», «Московская эндокринология сегодня», «Гастроэнтерология сегодня»;
- клинические рекомендации от медицинских обществ — партнеров издательства;
- справочники для специалистов.

- Удобный функционал: возможность чтения offline.

Бесплатно —
для смартфонов и планшетов
iOS и Android.

App Store

Google play



Реклама

СОВРЕМЕННЫЙ И УДОБНЫЙ СПОСОБ ЧТЕНИЯ — ИНФОРМАЦИЯ ВСЕГДА ПОД РУКОЙ!

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.ru

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

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

ТОМ 19 № 1 2024

ОСНОВАН В 2006 Г.

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

Издатель: ООО «ИД «АБВ-пресс»
115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15

Адрес редакции:
115478 Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
Статьи направлять *ответственному секретарю* О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

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

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

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, base@abvpress.ru

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-22926 от 12 января 2006 г.

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.
2024. Том 19. № 1. 1–60.
© Оформление, верстка.
ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083
Отпечатано в типографии «Мэйл Технолоджи». 105082, Москва, Переведеновский пер., 13, стр. 16.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
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 последипломного 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)*

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

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

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

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

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

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

VOL. 19 № 1 2024

FOUNDED IN 2006

Founders:
A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Publisher PH "ABV-Press"
24 Kashirskoe Shosse, Build. 15, Moscow 115478

Editorial Office:
Research Institute of Carcinogenesis, Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478.
Tel.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru
Articles should be sent to Secretary in Charge O.A. Pylaeva
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations, journalist **E.K. Moiseeva**

Editor **A.V. Lukina**
Proofreader **N.A. Vilenkina**
Designer **E.V. Stepanova**
Maker-up **E.V. Stepanova**

Subscription & Distribution Service:
I.V. Shurgaeva, 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. 2024. Volume 19. № 1. 1–60.

© Design, layout PH "ABV-Press", 2024

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

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

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

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.

Для рассмотрения рукописи редакции требуется письменное согласие каждого автора на обработку и распространение персональных данных в печатном и цифровом виде. Скан подписанного согласия необходимо загрузить как дополнительный файл в разделе «описание» при подаче статьи. Печатный подписанный вариант согласия необходимо отправить на адрес редакции.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

– введение,
– цель,
– материалы и методы,
– результаты,
– обсуждение,
– заключение (выводы),
– конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
– одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
– информированное согласие пациентов 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 подрисуночными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «*а*», «*б*» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Е.В. Шишкина

Выявление пациентов с орфанной патологией в результате рутинного анализа уровня креатинфосфокиназы. Опыт Красноярского края 10

Е.А. Санду, А.С. Котов

Оценка исхода медикаментозной терапии у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив приступов после достижения ремиссии. 18

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, А.В. Маркин

Эффективность и переносимость султиама в лечении эпилепсии: обзор литературы 25

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

М.С. Маслов

Фармакорезистентная эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: клинический случай 41

П.Л. Соколов, Н.В. Чебаненко, Ю.А. Федотова, Д.М. Медная

Эпилепсия и врожденный церебральный паралич: параллели между локализацией аномалий генома и клиническими проявлениями 48

Е.О. Овчинникова, А.С. Котов, М.В. Пантелеева, Е.В. Мухина

Энцефалопатия Вернике в сочетании с острой полиневропатией под маской демиелинизирующего заболевания у подростка с расстройством пищевого поведения 54

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

E.V. Shishkina
Identification of patients with orfan pathology as a result of routine creatine phosphokinase level analysis. The experience of the Krasnoyarsk Territory 10

E.A. Sandu, A.S. Kotov
Assessing the outcome of drug therapy in adult patients with epilepsy who have experienced seizure recurrence after remission 18

REVIEWS AND LECTURES

K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, A.V. Markin
Efficacy and tolerability of sulthiame in the treatment of epilepsy: a literature review. 25

CLINICAL CASE

M.S. Maslov
Pharmacoresistant epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a clinical case. 41

P.L. Sokolov , N.V. Chebanenko, Yu.A. Fedotova, D.M. Mednaya
Epilepsy and congenital cerebral palsy: Parallels between the location of genome anomalies and clinical manifestations 48

E.O. Ovchinnikova, A.S. Kotov, M.V. Panteleeva, E.V. Mukhina
Wernicke encephalopathy in combination with acute polyneuropathy under the guise of a demyelinating disease in a teenager with an eating disorder 54

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 19 / VOL. 19 1 2024

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-10-17

CC BY 4.0

Выявление пациентов с орфанной патологией в результате рутинного анализа уровня креатинфосфокиназы. Опыт Красноярского края

Е.В. Шишкина

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Контакты: Елена Викторовна Шишкина *alenas1977@mail.ru*

Введение. Миодистрофия Дюшенна (МДД) – тяжелое генетическое заболевание, обычно поражающее мальчиков и проявляющееся в детском возрасте постепенной потерей мышечной силы вплоть до остановки дыхания. В настоящее время существует несколько успешных вариантов терапии заболевания, однако лечение наиболее эффективно в возрасте до 5 лет. В связи с этим становится актуальной проблема установления/верификации диагноза до того возраста, когда лечение еще может облегчить жизнь пациента. На территории Российской Федерации выявлено всего около 1500 мальчиков с МДД при расчетном показателе 3500.

Цель исследования – диагностировать все случаи МДД на территории Красноярского края, определяя уровень креатинфосфокиназы у всех пациентов, поступающих в неврологическое отделение.

Материалы и методы. Исследование проводилось врачами-неврологами на базе неврологических отделений КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» и КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства». При выявлении повышенного уровня креатинфосфокиназы у детей проводился генетический анализ на МДД.

Результаты и выводы. Передовой опыт Красноярского края позволил с помощью недорогостоящего анализа уровня креатинфосфокиназы выявить всех пациентов с МДД, поступавших в неврологические отделения КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» и КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства». Число выявляемых пациентов с МДД теперь составляет около 4 в год. Благодаря такому подходу наблюдается соответствие числа реальных пациентов эпидемиологическому расчетному показателю по Красноярскому краю.

Ключевые слова: миодистрофия Дюшенна, креатинфосфокиназа, ранняя диагностика

Для цитирования: Шишкина Е.В. Выявление пациентов с орфанной патологией в результате рутинного анализа уровня креатинфосфокиназы. Опыт Красноярского края. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):10–7. DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-10-17

Identification of patients with orfan pathology as a result of routine creatine phosphokinase level analysis. The experience of the Krasnoyarsk Territory

E.V. Shishkina

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Contacts: Elena Viktorovna Shishkina *alenas1977@mail.ru*

Background. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe genetic disease that usually affects boys and it is characterized by a gradual loss of muscle strength up to respiratory arrest from the childhood. Currently, there are several types of successful pathogenic therapies for the disease, but it is most effective before the age of 5 years. Thereby, the problem of verifying the diagnosis before the treatment fails to work (when treatment can still make the patient's life easier) becomes urgent. In the Russian Federation only about 1,500 boys are diagnosed with DMD, when the calculated value is 3,500.

Aim. To identify all cases of DMD among patients in the neurological departments of hospitals in the Krasnoyarsk region by measuring the level of creatine phosphokinase.
Materials and methods. This study was estimated by neurologists in the Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital No. 1 and the Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health. When elevated levels of creatine phosphokinase were detected in children, genetic analysis was performed to verify DMD.
Results and conclusion. Innovate experience of Krasnoyarsk region made it possible to identify all patients with DMD in the neurological departments of the Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital No. 1 and the Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Health using cheap creatine phosphokinase level analysis. The number of patients diagnosed with DMD is now ~4 cases per year. As a result, there is a correspondence between the number of real patients and the epidemiological estimate quantity for the Krasnoyarsk region.

Keywords: Duchenne myodystrophy, creatine phosphokinase, early diagnosis

For citation: Shishkina E.V. Identification of patients with orfan pathology as a result of routine creatine phosphokinase level analysis. The experience of the Krasnoyarsk Territory. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):10–7. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-10-17

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – наследственное Х-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин, приводящее к отсутствию или недостаточной функции дистрофина [3]. Наиболее распространенными мутациями при МДД являются делеции (~65 %) и нонсенс-мутации (~13 %). Точечные и малые мутации, а также дупликации составляют ~12 и 10 % от общего числа мутаций соответственно [6]. Заболеваемость МДД оценивается как 1 случай на 3500–6000 новорожденных мальчиков [5]. В России диагностировано лишь около 1500 случаев, что говорит о гиподиагностике [1]. Во всем мире МДД считается «убийцей мальчиков № 1». Заболевание проявляется прогрессирующей мышечной слабостью, мышечной атрофией и, как следствие, сердечной и дыхательной недостаточностью. При естественном течении болезни МДД уже к 7–10-летнему возрасту приводит к выраженным двигательным ограничениям, а к 11–13 годам пациенты становятся неамбулаторными и передвигаются в инвалидном кресле [18]. Смерть наступает на 3-м десятилетии от сердечно-легочной недостаточности [3].

Мышечная дистрофия Дюшенна – врожденное, неуклонно прогрессирующее заболевание. К сожалению, в России средний возраст установления диагноза составляет 7–8 лет [2]; по другим данным, ситуация уже несколько изменилась в лучшую сторону, и теперь он составляет 6 лет [1]. Настолько поздний возраст установления диагноза связан с тем, что первые признаки МДД могут быть приняты за симптомы другого заболевания или задержку физического развития. Кроме того, не все родители осведомлены о правильных сроках развития ребенка, что приводит к более позднему обращению к врачу и, как следствие, более позднему установлению диагноза. Нельзя не упомянуть и о маршрутизации пациентов, так как она тоже вносит свой вклад в задержку диагностики. Достаточно часто родители впервые обращаются к участковому педиатру, который должен заподозрить МДД и направить пациента на анализ уровня креатинфосфокиназы (КФК) и/или к специалистам: неврологу и генетику. Также на практике приходится сталкиваться с ситуацией, когда родители, увидев отклонения в развитии ребенка, вовсе не обращаются к врачу, объясняя эти отклонения индивидуальными особенностями. В таком случае вся ответственность переходит на врачей, которые должны обратить внимание на отклонения в развитии пациента. При этом чем раньше врач сможет заподозрить заболевание, тем раньше будет установлен диагноз и начата терапия. На практике довольно часто приходится сталкиваться с тем, что врачи первичного звена, видя нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, направляют пациента к ортопеду-травматологу, который не только не может помочь пациенту с точки зрения своей специализации, но и, к сожалению, не всегда может заподозрить заболевание на раннем этапе. Это приводит к тому, что срок лечения у ортопеда-травматолога может затянуться до 2 лет, когда теряется драгоценное время и пациент не получает должную терапию. При этом ожидание приема врачей-специалистов в регионах может составлять от 2 нед до 1 мес, что является достаточно большим сроком для пациентов с таким диагнозом.

Не следует забывать и о том, что на практике встречаются пациенты, у которых повышен уровень КФК и/или печеночных трансаминаз (аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ)), но нет никаких клинических проявлений заболевания. Это должно насторожить врача, получившего такие результаты. В данной ситуации существует опасность того, что высокие уровни этих показателей будут приняты за симптомы заболевания печени, что приведет к перенаправлению пациента к врачу-инфекционисту, что также способствует увеличению сроков установления

диагноза. Помимо этого врачам первичного звена и врачам стационара следует обращать особое внимание на пациентов с расстройствами аутистического спектра и пациентов с задержкой психического развития, так как эти проявления часто сопровождают МДД.

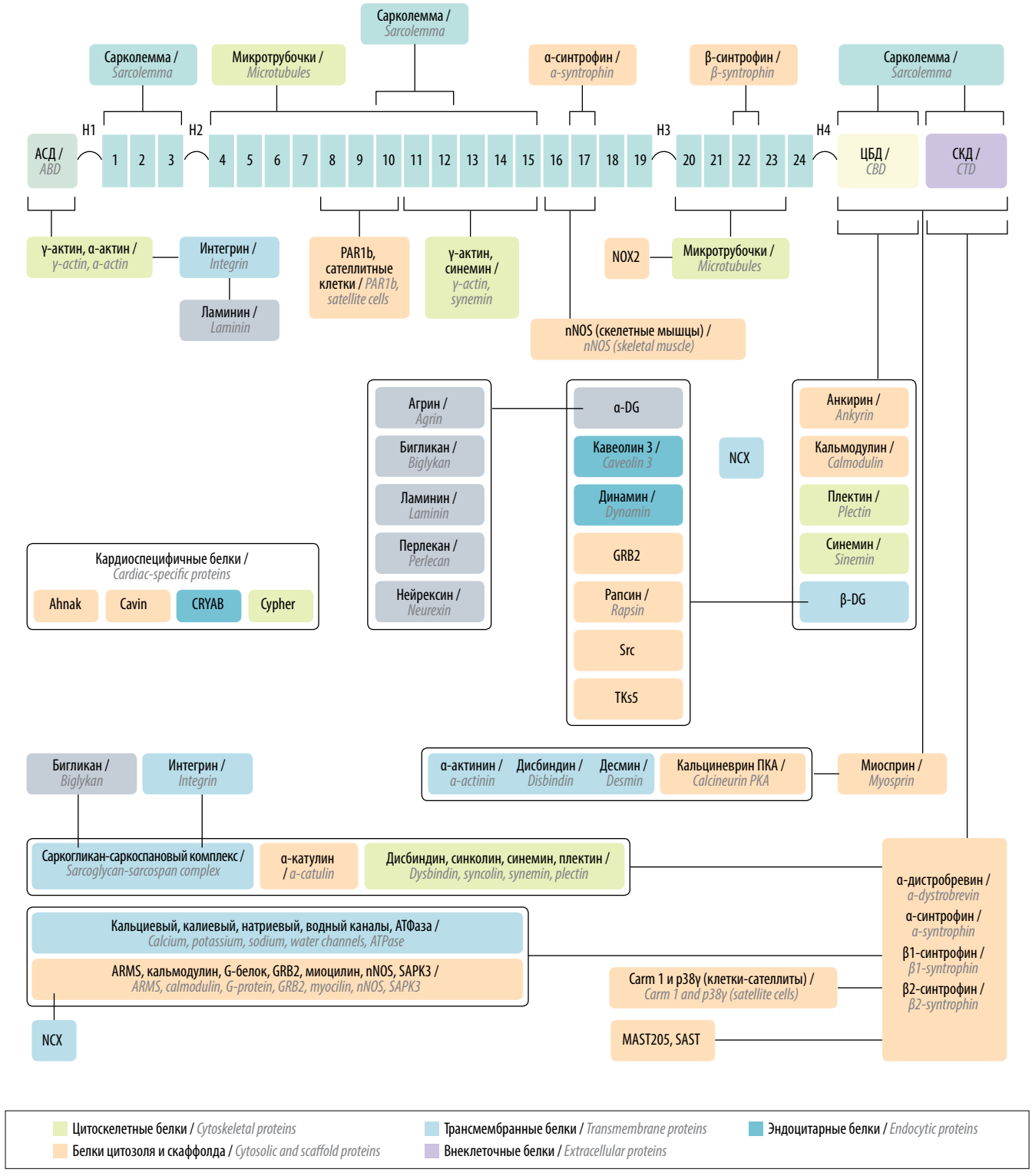
Кроме пациентов с данным диагнозом нельзя не упомянуть и их родителей и близких родственников. В век современных технологий родители достаточно часто обращаются к сети Интернет для поиска информации о заболеваниях. И они сталкиваются с тем, что информация, размещенная в недостоверных источниках, приводит к нарушению их психологического состояния, что напрямую отражается на состоянии ребенка. Умение врачей правильно донести информацию до родителей является ключевым фактором в борьбе с МДД. Важно объяснить родителям, что заболевание, выявленное на раннем этапе, поддается коррекции, терапия продлевает активную и полноценную жизнь их детей, а реабилитационные мероприятия дополняют терапию и позволяют пациенту дольше оставаться в амбулаторном статусе. При этом необходимо донести до родителей, что их активное участие в лечении ребенка – залог его долгой и активной жизни. Так, со своей стороны они могут проводить своим детям гимнастику и растяжку, что является лучшей профилактикой развития контрактур.

С возрастом пациенты с МДД утрачивают способность к самостоятельному передвижению, начинают развиваться осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Это связано с функциями дистрофина, структура которого нарушена у больных МДД. Если детально рассмотреть дистрофин-ассоциированный белковый комплекс (см. рисунок) [10], становятся очевидны нарушения, влекущие за собой мутации в определенных доменах белка. Чаще всего мутации затрагивают домены, участвующие в связи дистрофина с сарколеммой, что приводит к нарушению ее целостности из-за ослабления связей между внеклеточным матриксом и цитоскелетом. При сокращении мышц возрастает вероятность повреждения сарколеммы и, соответственно, разрушения мышечных волокон. Помимо этого влияние оказывает и нарушенная регенерация мышечных клеток. Из-за этих, а также ряда других факторов (свободные радикалы, повышенное содержание кальция в цитозоле) у пациентов с МДД происходит постепенная деградация мышц. Чем более выражено поражение мышц и чем критичнее мутация, тем быстрее пациент теряет двигательную активность. Заболевание затрагивает не только скелетные мышцы, но и мышцу сердца. Несмотря на активную работу сердца с самого рождения, поражение миокарда чаще всего проявляется позднее. Вероятно, это связано со сниженной экспрессией дистрофина в сердце, а также с несколько другим строением дистрофин-ассоциированного белкового комплекса. Соответственно, присутствие мутантного дистрофина некоторое время не вызывает очевидных проявлений. В центральной нервной системе также присутствует изоформа дистрофина, поэтому нарушения в структуре белка могут сказываться и на когнитивных особенностях больных МДД.

Отсутствие эффективной репарации и хроническое воспаление с течением времени приводят к постепенному замещению мышечной ткани на жировую и фиброзную. Обычно этот процесс начинает активно происходить уже в возрасте 2–3 лет. Все виды заместительной терапии разработаны для восполнения функций мышечной ткани, поэтому терапия будет максимально эффективна, пока мышечная ткань у пациента присутствует в достаточном количестве (в 2–3 года или в более раннем возрасте), тогда как в старшем возрасте, когда остаются фиброзная и жировая ткани, терапия практически неэффективна. Начавшаяся на наиболее раннем этапе терапия позволяет не только сохранить у пациента способность к самостоятельному передвижению, но и сдвинуть сроки развития осложнений со стороны других органов-мишеней. Поздняя диагностика приводит к позднему назначению терапии, поздним реабилитационным мероприятиям, которые на поздних стадиях болезни становятся малоэффективными, и, как следствие, к ранней инвалидизации детей. С одной стороны, это экономически потерянные для общества налогоплательщики, с другой – прямые экономические потери в виде ухаживающего взрослого. Кроме того, это дополнительные выплаты из бюджета по инвалидности, полное лекарственное и техническое обеспечение ребенка-инвалида, а также гораздо бóльшие затраты на реабилитационные мероприятия.

Вместе с тем ранняя диагностика и своевременно назначенное патогенетическое лечение способны не только продлить активные годы жизни ребенка, но и позволить ему получить образование и стать полноценным членом социума, создать свою семью и иметь детей. Также и родители такого ребенка смогут вести полноценную, социально активную жизнь на благо общества. А при наличии медико-генетического консультирования и правильном подходе к планированию беременности родители пациентов чаще совершают осознанный репродуктивный выбор.

Для того чтобы врач заподозрил МДД и отправил пациента на генетическую диагностику, для сокращения среднего возраста установления диагноза и для более раннего начала лечения необходимо проведение недорогого и простого в исполнении анализа – исследования уровня КФК. Уровень КФК отражает степень повреждения содержащих данный фермент клеток. При МДД этот показатель значительно повышается уже на доклинической стадии, поскольку при данном



Дистрофин и связанные с ним белки. Белки, взаимодействующие с дистрофином, можно разделить на цитоскелетные, трансмембранные, внеклеточные, цитозольные сигнальные и каркасные (скаффолда), эндоцитарные и кардиоспецифичные. АСД – актин-связывающий домен; ЦБД – цистеин-богатый домен; СКД – С-концевой домен; DG – дистрогликан; NCX – натрий-кальциевый обменник; nNOS – нейрональная синтаза оксида азота; NOX2 – НАДФН-оксидаза 2 [10]

Dystrophin and related proteins. Proteins that interact with dystrophin can be divided into cytoskeletal, transmembrane, extracellular, cytosolic signaling and scaffold proteins, endocytic and cardiac-specific proteins. ABD – actin binding domain; CBD – cysteine-rich domain; CTD – C-terminal domain; DG – dystroglycan; NCX – sodium-calcium exchanger; nNOS – neuronal nitric oxide synthase; NOX2 – NADPH oxidase 2 [10]

заболевании из-за повышенной проницаемости сарколеммы происходит распад миоцитов и высвобождение КФК в кровь, как и других продуктов цитолиза. В настоящее время существует негосударственная программа генетической диагностики МДД. Де-факто бюджетные средства при установлении диагноза МДД будут расходоваться только на недорогое исследование уровня КФК.

Средняя стоимость анализа уровня КФК в лабораториях составляет около 300 руб. без учета взятия биоматериала, в то время как стоимость проведения мультиплексной лигазной цепной реакции (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA), которая является стандартом диагностики МДД, значительно выше. При этом благодаря инициативе со стороны ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» на диагностику МДД методом MLPA расходуются не бюджетные средства, а средства программы, направленной на диагностику орфанных заболеваний. Сроки выполнения анализа, определяющего уровень КФК, составляют 1–2 дня, в то время как диагностика методом MLPA может занять до 1,0–1,5 мес. Начиная с 2015 г. было предложено проводить анализ уровней КФК, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), АСТ и АЛТ у детей, поступивших в неврологическое отделение больниц, для определения возможности выявления таким образом недиагностированных случаев МДД.

Цель исследования – диагностировать все случаи МДД на территории Красноярского края, определяя уровень КФК у всех пациентов, поступающих в неврологическое отделение.

Материалы и методы

На базе КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» и КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» в неврологических отделениях стационара с охватом пациентов в возрастной группе с 1 мес до 18 лет в течение последних 8 лет проводится рутинный анализ уровней КФК, ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ у детей. Данный анализ проводится в 100 % случаев всем детям в возрасте от 1 мес до 3 лет, поступающим в неврологическое отделение. При возрасте пациента старше 3 лет имеет место дифференцированный подход, и данный биохимический анализ проводится в следующих ситуациях:

1. Ребенок отстает в физическом развитии (не ходит в возрасте 16–18 мес или имеются другие признаки отставания в становлении двигательных навыков, например ребенок сел или начал переворачиваться позднее нормативных сроков).
2. При всех формах детского церебрального паралича.
3. У ребенка наблюдается спорадическая ходьба на цыпочках.
4. У пациента имеется неуточненное нарушение функции мышц (ребенок часто спотыкается, падает, не прыгает, с трудом поднимается по лестнице, ему свойственна низкая двигательная активность).
5. Ребенок применяет прием Говерса при вставании (при подъеме из положения на корточках опирается руками на пол и поднимается, опираясь руками на колени, «взбирается по себе») [3].
6. У пациента отягощенный анамнез по МДД или у его близких родственников имеется неуточненное нервно-мышечное заболевание.

Обоснованием для проведения данного анализа является возможность заподозрить МДД на досимптомной стадии или стадии плато, поскольку повышение концентрации КФК в 10–100 раз и необъяснимое повышение уровней трансаминаз (АСТ, АЛТ) являются облигатными признаками МДД.

Результаты

Расчетное число больных МДД в Красноярском крае, согласно средним показателям заболеваемости, составляет 35–60. На ноябрь 2023 г. в регистре МДД Красноярского края состоит 48 пациентов, из них 25 проживают в Красноярске, 23 – в районах края. Средний возраст установления диагноза в Красноярске составляет 4 года, а в районах Красноярского края – 6 лет, при этом у 25 больных диагноз был установлен до 3 лет. Наиболее ранняя диагностика МДД была проведена пациенту в возрасте 7 мес. Если до внедрения в практику определения уровня КФК в год выявлялось не более 1 ребенка с МДД на территории края, то в период с 2015 по 2023 г. было выявлено 66,6 % всех пациентов, внесенных в настоящее время в краевой регистр с МДД, без учета детей, прибывших из других регионов (стран). Средний показатель выявляемости МДД составляет 4 случая в год. Исходя из числа пациентов и основываясь на данных эпидемиологии конкретного заболевания, можно сказать, что в регионе выявлены все больные МДД. И в этих результатах главная заслуга принадлежит программе скринингового исследования уровней КФК, ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ.

Важность ранней диагностики напрямую связана с эффективностью лечения. Ключевым фактором в развитии данного заболевания является нарушение синтеза дистрофина, который содержится в мышцах и сердце. При МДД происходит синтез дефектного дистрофина. Такой дистрофин нельзя считать полноценным белком; и именно это является основной причиной нарушения его функций и, соответственно, проявлением заболевания. Патогенетическая терапия способна восстановить трансляцию с мРНК и синтез полноценного или укороченного белка, корректно

выполняющего свои основные функции. Это приводит к восстановлению функциональности мышц, продлению жизни пациента. Однако при поздно начатом лечении нельзя говорить о восстановлении функции мышц, так как происходит разрушение миоцитов и их замещение на жировую и соединительную ткань. Все больные МДД, выявленные в Красноярском крае, получают патогенетическое и симптоматическое лечение за счет средств фонда «Круг добра».

Обсуждение

Пример Красноярского края показывает, что рутинное исследование уровня КФК у мальчиков позволяет раньше заподозрить МДД и направить пациента к генетику с целью дополнительной диагностики и подтверждения диагноза. В зависимости от типа и размера мутации пациенту, помимо симптоматической поддерживающей терапии, может подойти один из существующих препаратов: аталурен, касимерсен, этеплирсен, вилтоларсен, голодирсен, микродистрофин. Аталурен применяется для терапии нонсенс-мутаций, при которых трансляция прекращается из-за преждевременного стоп-кодона, в результате чего образуется короткий белок. Предполагаемый механизм действия аталурена объясняется ингибированием фактора терминации трансляции без нарушения работы факторов элонгации, благодаря чему транслируется полноценный белок. И хотя в последнее время появляются сообщения о недостаточной эффективности аталурена, который применяется с 2014 г., у российских врачей имеется положительный опыт его применения [4]. Для терапии наиболее частых мутаций – делеций и дупликаций вне рамки считывания, поддающихся пропуску экзонов – разработано несколько препаратов. Антисмысловой нуклеотид, подходящий к примыкающему к делеции экзону, позволяет вырезать его при сплайсинге и получить укороченный на размер делеции +1 экзон, но функционирующий белок. Так, для терапии мутации в 45-м экзоне, поддающейся пропуску, зарегистрирован и применяется касимерсен (Sarepta Therapeutics, США). При мутациях в 51-м экзоне, поддающихся пропуску экзонов, может применяться этеплирсен (Sarepta Therapeutics, США). Для терапии мутаций в 53-м экзоне одобрено 2 препарата: вилтоларсен (NS Pharma, США) и голодирсен (Sarepta Therapeutics, США). Все препараты прошли клинические испытания, доказывающие безопасность и эффективность, одобрены для применения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), а вилтоларсен также одобрен Японским регулятором [9, 11, 13, 16]. В 2023 г. FDA одобрило для лечения МДД препарат генной терапии SRP-9001 (деландистроген моксепарвовек, Элевидис) (Sarepta Therapeutics, США; Roche, Швейцария). Терапия основана на однократном введении аденоассоциированного вируса rAAV74h, несущего ген укороченного функционального белка микродистрофина [15]. Современная терапия способна покрыть практически 100 % мутационных вариантов, поэтому раннее выявление болезни не должно обернуться проблемами с маршрутизацией пациента и обеспечением необходимого лечения.

Бóльшую часть препаратов как для патогенетического, так и для симптоматического лечения МДД возможно назначать с 2–3-летнего возраста, а препараты группы антисмысловых олигонуклеотидов вовсе не имеют возрастных ограничений и могут быть рекомендованы с момента установления диагноза. В связи с этим с учетом среднего срока установления диагноза теряется около 5 лет жизни пациента. Это ведет к тому, что лечение назначается позже, сокращается активный период жизни пациента, снижается его возможность реализоваться и вносить вклад в жизнь общества. Кроме того, раннее начало терапии сокращает затраты региональных бюджетов на поддержание жизни пациента, так как поздняя неамбулаторная стадия наступает через более продолжительный отрезок времени. И хотя, например, терапия пропуска экзонов применяется не так давно, максимальный период наблюдения составляет 4 года [8]. У детей, получающих лечение, улучшаются оценки по функциональным тестам, а также не ухудшаются или даже улучшаются оценки по NSAA-тесту. По данным исследований, чем выше у пациента оценка по тесту NSAA, тем позже происходит потеря амбулаторности [17]. Как уже упоминалось, бремя болезни ложится не только на пациентов, но и на их родителей/опекунов. Большинство пациентов с МДД даже в тяжелой форме живут дома и находятся под наблюдением родственников. Согласно проведенным исследованиям, для лиц, осуществляющих уход за больными детьми, часто характерен умеренный или высокий уровень стресса; они часто испытывают чувство вины, грусти и депрессию, связанные с состоянием больного; при этом родители детей с менее тяжелой дистрофией испытывают меньший дискомфорт [14]. Дети с прогрессирующим заболеванием, взрослея и теряя мышечный тонус, также ощущают в том числе и психологическую нагрузку [12]. Раннее начало лечения коррелирует с замедленным прогрессированием заболевания, что способствует как меньшей нагрузке на родителей/опекунов, так и меньшему стрессу для детей.

Выводы

В заключение необходимо сказать, что такой подход рутинного скрининга КФК можно считать прорывом с точки зрения ранней диагностики МДД. Несмотря на то что программа реализуется достаточно

недолго, ее показатели вселяют надежду. Немногие регионы могут показать такую статистику по соотношению расчетного и фактического выявления больных МДД. Настороженность врачей в Красноярском крае – яркий пример слаженной работы врачей и поддержки со стороны Министерства здравоохранения. И этот маленький шаг в одном из субъектов Российской Федерации может помочь реализовать внедрение исследования уровня КФК у мальчиков на 1-м году жизни в рамках диспансеризации. Более того, необходимо упомянуть, что часть пациентов не проходят диспансеризацию в возрасте 1 года, поэтому определение уровня КФК рационально проводить дополнительно в возрасте 3 и 5 лет. Это не только позволит выявить «детей-невидимок», которым по каким-либо причинам не был вовремя установлен диагноз, но и даст пациентам надежду на продление срока активной и полноценной жизни, привлечет к проблеме внимание со стороны как врачей разных специальностей, так и общественности. Не стоит также забывать, что рутинное исследование КФК, ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ является методом диагностики не только МДД, но и ряда других орфанных заболеваний, включая болезнь Помпе и другие поясно-конечностные миодистрофии и даже эндокринопатии [7].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гремякова Т.А. Диагностика миодистрофии Дюшенна: проблемы и решения со стороны пациентского сообщества. Конференция Дюшенн 2020. Доступно по: https://dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/.
   Gremyakova T.A. Diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: problems and solutions from the patient community. Duchenne Conference 2020. Available at: https://dmd-russia.ru/konferentsii/conference/conference-session-1/. (In Russ.)
2. Зинина Е.В., Булах М.В., Рыжкова О.П. и др. Изменение спектра выявленных мутаций в гене *DMD* в зависимости от методических возможностей лаборатории. Нервно-мышечные болезни 2023;13(1):33–43.
   Zinina E.V., Bulakh M.V., Ryzkhova O.P. et al. Change in the spectrum of detected mutations in the *DMD* gene depending on the methodological capabilities of the laboratory. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(1):33–43. (In Russ.)
3. Клинические рекомендации «Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна. Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера». Министерство здравоохранения РФ, 2023.
   Clinical guidelines for Duchenne and Becker muscular dystrophy. Ministry of Health of Russia. 2023. (In Russ.)
4. Подклетнова Т.В., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л. и др. Клинический случай успешного ведения пациента с мышечной дистрофией Дюшенна, обусловленной нонсенс-мутацией в гене *DMD*. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна 2022;3(2):96–100.
   Podkletnova T.V., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L. et al. A clinical case of successful management of a patient with Duchenne muscular dystrophy caused by a nonsense mutation in the *DMD* gene. Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana = Badalyan Neurological Journal 2022;3(2):96–100. (In Russ.)
5. Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood, and Adolescence. A Clinician's Approach. Eds.: B.T., H.R. Jones, M.M. Ryan. 2nd edn. Elsevier Inc., 2014. 1123 p. DOI: 10.1016/C2013-0-00077-1
6. Bladen C.L., Salgado D., Monges S. et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. Hum Mutat 2015;36(4):395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
7. Burlo E., Grigoletto V., Pastore S. et al. Elevated creatine kinase is mainly harmless in children but persistent and severe hyperCKaemia should raise suspicions of serious muscle damage. Acta Paediatr 2023;112(7):1592, 1593. DOI: 10.1111/apa.16755
8. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. Neuromuscul Disord 2023;10(3):439–47. DOI 10.3233/JND-221656
9. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Safety, tolerability, and efficacy of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 53 skipping. A phase 2 randomized clinical trial. JAMA Neurol 2020;77(8):982–91. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1264
10. Duan D., Goemans N., Takeda S. et al. Duchenne muscular dystrophy. Nat Rev Dis Primers 2021;7(1):13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3
11. Frank D.E., Schnell F.J., Akana C., El-Husayni S.H. et al. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. Neurology 2020;94(21):e2270–e2282. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009233
12. Fujino H., Iwata Y., Saito T. et al. The experiences of patients with Duchenne muscular dystrophy in facing and learning about their clinical conditions. Int J Qual Stud Health Well-being 2016;11:32045. DOI: 10.3402/qhw.v11.32045
13. Iannaconne S., Phan H., Straub V. et al. Casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: Interim results from the phase 3 ESSENCE trial. Clinical and Scientific Conference MDA, 2023. Poster No. 49. DOI: 10.1016/j.nmd.2022.07.248
14. Magliano L., D'Angelo M.G., Vita G. et al. Psychological and practical difficulties among parents and healthy siblings of children with Duchenne vs. Becker muscular dystrophy: An Italian comparative study. Acta Myologica 2014;33(3):136–43.
15. Mendell J.R., Shieh P.B., McDonald C.M. et al. Expression of SRP-9001 dystrophin and stabilization of motor function up to 2 years post-treatment with delandistrogene moxeparvovec gene therapy in individuals with Duchenne muscular dystrophy. Front Cell Dev Biol 2023;11:1167762. DOI: 10.3389/fcell.2023.1167762
16. Mercuri E., Seferian A.M., Servais L. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of eteplirsen in young boys aged 6–48 months with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping. Neuromuscul Disord 2023;33(6):476–83. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.03.008
17. Milev E., Stimpson G., van der Holst M. et al. Correlation and validation of the North Star Ambulatory Assessment, timed test and motor function measure centiles for boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 2023;33(S1):82. DOI: 10.1016/j.nmd.2023.07.074
18. Moat S.J., Bradley D.M., Salmon R. et al. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). Eur J Hum Genet 2013; 21(10):1049–53. DOI: 10.1038/ejhg.2012.301

ORCID автора / ORCID of author
Е.В. Шишкина / E.V. Shishkina: https://orcid.org/0000-0002-5818-3482

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

Статья поступила: 16.02.2024. **Принята к публикации:** 15.03.2024.
Article submitted: 16.02.2024. **Accepted for publication:** 15.03.2024.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 19 / VOL. 19 1 2024

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-18-24

CC BY 4.0

Оценка исхода медикаментозной терапии у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив приступов после достижения ремиссии

Е.А. Санду, А.С. Котов

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

Контакты: Алексей Сергеевич Котов *alexeykotov1980@gmail.com*

Введение. Ремиссия в общем смысле – исчезновение признаков и симптомов заболевания. Риск рецидива приступов в большинстве работ оценивается только с точки зрения риска возникновения второго приступа после первого неспровоцированного приступа или с точки зрения риска рецидива приступов после отмены терапии. Отсутствуют работы, оценивающие вероятность достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивом приступов.

Цель исследования – разработать инструмент для оценки вероятности благоприятного и неблагоприятного исхода лечения после рецидива приступов у взрослых пациентов с различными формами эпилепсии.

Материалы и методы. Были проанализированы данные 215 пациентов с рецидивом приступов после достижения ремиссии, отслежен катамнез в течение ≥12 мес, проанализированы исходы заболевания.

Результаты и выводы. На момент завершения исследования повторная ремиссия была констатирована у 67 пациентов, улучшение – у 48, отсутствие эффекта – у 100. Пациенты с ремиссией и улучшением были объединены в группу «благоприятный исход» (n = 115), пациенты с отсутствием эффекта от терапии составили группу «неблагоприятный исход» (n = 100). У пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами с благоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие факторы, как более длительное течение заболевания, наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, структурная этиология эпилепсии, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, фокальные формы эпилепсии, ежедневные приступы, эпилептогенные изменения при нейровизуализации, региональная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (p <0,05). В свою очередь, у пациентов с благоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие факторы, как генетическая этиология эпилепсии, генерализованные тонико-клонические приступы, абсансы, миоклонические приступы, генерализованные формы эпилепсии, отсутствие патологии по данным нейровизуализации, диффузная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, отсутствие патологии на электроэнцефалограмме (p <0,05).

На основании полученных данных с использованием результатов построения таблиц сопряжения была разработана шкала оценки вероятности достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивом эпилептических приступов, включающая 9 разделов. Для оценки эффективности полученной модели был проведен ROC-анализ, подтвердивший статистически значимую чувствительность и специфичность полученной шкалы.

Для разработки более точных предикторов исхода эпилепсии необходимы дальнейшие исследования с целью понимания особенностей патогенеза заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, ремиссия, рецидив, предикторы исхода

Для цитирования: Санду Е.А., Котов А.С. Оценка исхода медикаментозной терапии у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив приступов после достижения ремиссии. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):18–24. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-18-24

Assessing the outcome of drug therapy in adult patients with epilepsy who have experienced seizure recurrence after remission

E.A. Sandu, A.S. Kotov

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

Contacts: Aleksey Sergeevich Kotov *alexeykotov1980@gmail.com*

Background. Remission in general sense means disappearance of signs and symptoms of the disease. The risk of recurrence of seizures is usually evaluated only in terms of the risk of a second unprovoked seizure after the first one or the risk of recurrence of seizures after discontinuation of therapy. There are no studies that assess the probability of achieving a second remission in patients with recurrent seizures.

Aim. To develop a tool for assessing the probability of favorable and unfavorable treatment outcomes after recurrent seizures in adult patients with different forms of epilepsy.

Materials and methods. We analyzed data from 215 patients with recurrent seizures after achieving remission, followed up for 12 or more months, and analyzed disease outcomes.

Results and conclusion. At the end of the study, repeat remission was observed in 67 patients, improvement in 48, and no effect in 100. Patients with remission and improvement were combined into a "favorable outcome" group (n = 115), while patients with no effect from therapy formed an "unfavorable outcome" group (n = 100).

Patients with an unfavorable outcome were statistically significantly more likely to have factors such as longer disease duration, coexisting serious somatic diseases, structural etiology of epilepsy, bilateral tonic-clonic seizures with focal onset, focal forms of epilepsy, daily seizures, epileptogenic changes on neuroimaging, and regional epileptiform activity on EEG (p <0.05). In turn, patients with a favorable outcome were statistically significantly more likely to have factors such as genetic etiology of epilepsy, generalized tonic-clonic seizures, absences, myoclonic seizures, generalized forms of epilepsy, no pathology on neuroimaging, diffuse epileptiform activity on electroencephalogram, and no pathology on electroencephalogram (p <0.05).

Based on the obtained data using the results of constructing contingency tables, a scale for assessing the probability of achieving repeat remission in patients with recurrent epileptic seizures was developed, consisting of 9 sections. To assess the effectiveness of the model, ROC analysis was performed, confirming statistically significant sensitivity and specificity of the obtained scale.

Further research is needed to develop more accurate predictors of epilepsy outcomes to understand the peculiarities of the disease pathogenesis.

Keywords: epilepsy, remission, relapse, outcome predictors

For citation: Sandu E.A., Kotov A.S. Assessing the outcome of drug therapy in adult patients with epilepsy who have experienced seizure recurrence after remission. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):18–24. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-18-24

Введение

Ремиссия в общем смысле – исчезновение признаков и симптомов заболевания. Согласно консенсусному определению Международной противоэпилептической лиги (ILAE) от 2010 г., свободой от приступов (seizure freedom) считается отсутствие приступов в период 12 мес или 3-кратный средний интервал между приступами до начала/коррекции терапии («вмешательства»), в зависимости от того, какой из периодов имеет большую длительность [7]. «Разрешением эпилепсии» считается окончание возрастзависимого эпилептического синдрома или отсутствие приступов в течение 10 лет при отсутствии приема антиэпилептических препаратов (АЭП) в течение 5 лет [6]. В то же время различия в исследуемых популяциях (разная исходная частота приступов, возраст, этиология заболевания, ожидаемая эффективность лечения) заставляют исследователей пользоваться различными определениями ремиссии, соответствующими конкретным задачам. В нашей работе достижением ремиссии считалось отсутствие приступов в течение периода, в 5 и более раз превышающего средний интервал между приступами до наступления ремиссии.

Под рецидивом приступов понималось возникновение 1 или нескольких эпилептических приступов любого типа у пациентов, достигших ремиссии. В нашем исследовании рецидив приступов у всех пациентов происходил на фоне текущей терапии АЭП.

Риск рецидива приступов в большинстве работ оценивается только с точки зрения риска возникновения второго приступа после первого неспровоцированного приступа [5] или с точки зрения риска рецидива приступов после отмены терапии АЭП [8]. В то же время отсутствуют работы, оценивающие вероятность достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивом приступов.

Целью нашего **исследования** было разработать инструмент для оценки вероятности благоприятного и неблагоприятного исхода лечения после рецидива приступов у взрослых пациентов с различными формами эпилепсии.

Материалы и методы

Среди 1547 взрослых (18 лет и старше) пациентов, обратившихся к эпилептологу ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» на амбулаторный прием, было отобрано 215 пациентов (107 мужчин и 108 женщин), у которых произошел рецидив эпилептических приступов после достижения ремиссии

на фоне продолжающейся терапии АЭП. Диагноз конкретного эпилептического синдрома был установлен всем пациентам на основании классификации ILAE от 2022 г. [9]. В исследование не включали лиц моложе 18 лет, с наличием неэпилептических приступов любой этиологии и некомплаентных. Пациентам проводили сбор анамнеза, клинико-неврологический осмотр, оценку частоты эпилептических приступов на основании дневников пациентов, самостоятельно заполняемых больными, динамическое наблюдение в течение минимум 12 мес с 2 и более визитами для оценки эффективности проводимой терапии. Изучали данные актуальных лабораторных и инструментальных исследований (клинических анализов крови и мочи, электроэнцефалографии/электроэнцефалографического видеомониторинга, магнитно-резонансной томографии (при наличии противопоказаний к ее проведению – рентгеновской компьютерной томографии головного мозга)), при необходимости пациентам проводили дообследование в амбулаторном режиме в соответствии с рекомендациями Российской противоэпилептической лиги [1, 2].

Всем пациентам выполнялась коррекция терапии АЭП с целью достижения повторной ремиссии.

Статистический анализ проводили в программах IBM SPSS Statistics v. 25.0 (IBM corp., США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Поскольку распределение количественных данных отличалось от нормального, данные представляли как медианы с интерквартильным размахом. Качественные данные представляли как абсолютное значение и процент.

Для определения статистической значимости различий в 2 группах использовали тест Манна–Уитни, в 3 и более группах – тест Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна. Качественные данные представляли как абсолютное значение и процент. Для сравнения качественных данных использовали точный тест Фишера (в 2 группах) с апостериорным тестом Шидака в 3 и более группах.

Для оценки вклада различных факторов при построении предиктивной шкалы использовали отношение рисков в случае наличия статистической значимости и нормированное отношение рисков в случае отсутствия статистической значимости отдельного признака. Статистически значимым был установлен уровень вероятности ошибки первого рода <5 % (p <0,05). Для оценки качества полученных моделей использовали ROC-анализ с определением площади под кривой, чувствительности и специфичности модели.

Результаты

На момент завершения исследования из включенных в исследование 215 пациентов повторная ремиссия была констатирована у 67, улучшение (снижение частоты приступов на 50 % и более по данным дневника приступов по сравнению со средней частотой приступов до достижения первой ремиссии) – у 48, отсутствие эффекта от терапии (увеличение частоты приступов, сохранение прежней частоты приступов или снижение частоты приступов менее чем на 50 % по данным дневника приступов по сравнению со средней частотой приступов до достижения первой ремиссии) – у 100 пациентов.

Пациенты с ремиссией и улучшением были объединены в группу «благоприятный исход» (n = 115), пациенты с отсутствием эффекта от терапии составили группу «неблагоприятный исход» (n = 100).

У пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с пациентами с благоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие факторы, как более длительное течение заболевания, наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, структурная этиология эпилепсии, билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом, фокальные формы эпилепсии, ежедневные приступы, эпилептогенные изменения при нейровизуализации, региональная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (p <0,05).

В свою очередь, у пациентов с благоприятным исходом статистически значимо чаще встречались такие факторы, как генетическая этиология эпилепсии, генерализованные тонико-клонические приступы, абсансы, миоклонические приступы, генерализованные формы эпилепсии, отсутствие патологии по данным нейровизуализации, диффузная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме, отсутствие патологии на электроэнцефалограмме (p <0,05).

Также была проанализирована комплаентность пациентов, однако различия не были статистически значимыми.

На основании полученных данных с использованием результатов построения таблиц сопряжения была разработана шкала оценки вероятности достижения повторной ремиссии у пациентов с рецидивом эпилептических приступов, включающая 9 разделов (см. таблицу).

Для оценки эффективности полученной модели был проведен ROC-анализ (рис. 1). Площадь под кривой (AUC) составила 0,72 (p <0,001). При пороге отсечки 8,78 балла чувствительность модели составила 84,0 %, специфичность – 50,4 %.

Для более детальной оценки эффективности полученной модели был проведен ROC-анализ внутри группы «благоприятный исход», для чего все вошедшие в нее пациенты были разделены на пациентов с полной ремиссией и с улучшением (рис. 2). Площадь под кривой (AUC) составила 0,68 (p = 0,001). При пороге отсечки 8,0 балла чувствительность модели составила 77,1 %, специфичность – 50,8 %.

Шкала прогнозирования эффективности антиэпилептической лекарственной терапии у пациентов с рецидивом эпилептических приступов
Scale for predicting the effectiveness of antiepileptic drug therapy in patients with seizure recurrence

Показатель **Parameter**	**Число баллов** **Number of points**
1. Срок от дебюта приступов до ремиссии, лет 1. Period from the onset of seizures to remission, years	Количество лет/5 = Number of years/5 =
2. Наличие сопутствующих соматических заболеваний: 2. The presence of concomitant somatic diseases:	
да yes	1,21
нет no	0,83
3. Этиология эпилепсии: 3. Etiology of epilepsy:	
структурная structural	1,42
неуточненная unspecified	0,95
генетическая genetic	0,52
метаболическая metabolic	0,68
иммунная immune	1,20
инфекционная infectious	1,20
4. Тип эпилептических приступов: 4. Type of epileptic seizures:	
билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом bilateral tonic-clonic seizures with focal onset	1,41
генерализованные тонико-клонические приступы generalized tonic-clonic seizures	0,55
абсансы absences	1,14
фокальные моторные приступы focal motor seizures	2,88
фокальные приступы без моторных симптомов focal seizures without motor symptoms	1,03
миоклонические приступы myoclonic seizures	1,03
5. Тип эпилепсии: 5. Epilepsy type:	
фокальная focal	1,30
генерализованная generalized	0,52
неуточненная unspecified	0,74
6. Частота эпилептических приступов: 6. The frequency of epileptic seizures:	
1 раз в год или реже once a year or less	0,75
несколько раз в год several times a year	0,53
несколько раз в месяц several times a month	1,10
ежедневно daily	1,86

Окончание таблицы
End of table

Показатель Parameter	Число баллов Number of points
7. Результат нейровизуализации: 7. Neuroimaging result:	
эпилептогенные изменения epileptogenic changes	3,08
условно эпилептогенные изменения conditionally epileptogenic changes	1,28
неэпилептогенные изменения non-epileptogenic changes	0,29
без патологии without pathology	1,33
8. Результат электроэнцефалографии: 8. Electroencephalography result:	
региональная эпилептиформная активность regional epileptiform activity	1,67
диффузная эпилептиформная активность diffuse epileptiform activity	0,46
неспецифические изменения на электроэнцефалограмме nonspecific electroencephalogram changes	1,11
нормальная электроэнцефалограмма normal electroencephalogram	1,02
9. Комплаентность пациентов: 9. Patient compliance:	
регулярный прием препаратов regular medication intake	0,90
единичные пропуски приема препаратов single omissions of drugs	1,00
нерегулярный прием препаратов irregular drug intake	1,73
Сумма баллов по результатам 9 вопросов* Total score based on the results of 9 questions*	

**Интерпретация: при сумме баллов <8,0 наиболее вероятным исходом будет полная ремиссия, при сумме баллов от 8,0 до 8,72 – снижение частоты приступов более чем на 50 % (улучшение), при сумме баллов >8,72 – отсутствие эффекта от проводимой терапии.*
**Interpretation: if total score is less than 8.0 points, the most likely outcome is complete remission; if total score is 8.0–8.72 points, the most likely outcome is a reduction in seizure frequency of more than 50 % (improvement); if total score is more than 8.72 points, the most likely outcome is the lack of effect from the therapy.*

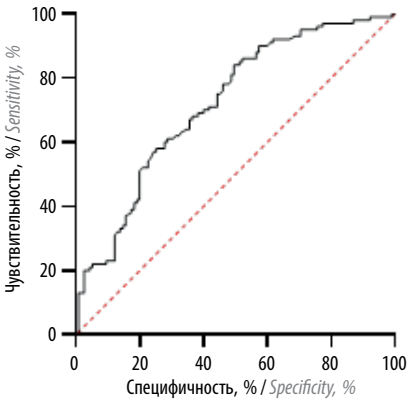


Рис. 1. *ROC-анализ эффективности антиэпилептической лекарственной терапии (ремиссия + снижение частоты приступов против отсутствия эффекта)*

Fig. 1. *ROC analysis of the effectiveness of antiepileptic drug therapy (remission + reduction in seizure frequency versus no effect)*

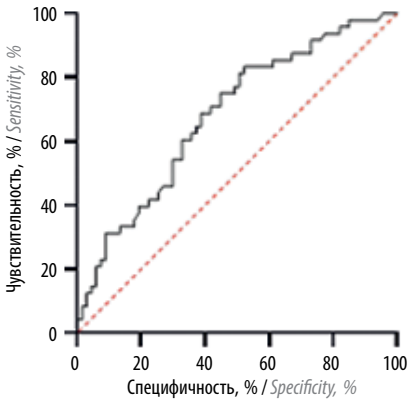


Рис. 2. *ROC-анализ эффективности антиэпилептической лекарственной терапии (ремиссия против снижения частоты приступов)*

Fig. 2. *ROC analysis of the effectiveness of antiepileptic drug therapy (remission versus reduction in seizure frequency)*

Таким образом, при оценке <8,0 балла наиболее вероятным исходом будет полная ремиссия, при оценке от 8,0 до 8,72 балла – улучшение, при оценке >8,72 балла – отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Обсуждение

Несмотря на большое количество публикаций, данные о предикторах ремиссии и рецидива эпилепсии противоречивы и фрагментарны, поэтому необходимо проведение дополнительных исследований на эту тему. Долгосрочный прогноз эпилепсии и определение прогностических факторов ремиссии и рецидива приступов являются важными и перспективными направлениями в современной эпилептологии [4].

Полученные нами данные о факторах, чаще встречающихся у пациентов с благоприятным/неблагоприятным исходом, в целом соответствуют общепринятому мнению о том, что с риском неблагоприятного исхода ассоциируются ранний дебют эпилепсии, высокая частота приступов, эпилептогенные структурные аномалии при нейровизуализации, региональная эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме [3, 5].

В нашей работе на основании этих данных сделан следующий шаг и представлен оригинальный инструмент прогнозирования исхода заболевания у пациентов с рецидивом эпилептических приступов после достижения ремиссии на фоне текущей терапии АЭП, продемонстрировавший статистически значимый уровень чувствительности и специфичности.

Выводы

Представленный инструмент позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать эффективность терапии у взрослых пациентов с эпилепсией, перенесших рецидив эпилептических приступов после достижения первоначальной ремиссии на фоне текущей терапии АЭП.

Для разработки более точных предикторов исхода эпилепсии необходимы дальнейшие исследования с целью понимания особенностей патогенеза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авакян Г.Н., Айвазян С.О., Брутян А.Г. и др. Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской противоэпилептической лиги по проведению рутинной ЭЭГ. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2016;8(4):99–108. Avakyan G.N., Ayvazyan S.O., Brutyan A.G. et al. Recommendations of the expert council on neurophysiology of the Russian Antiepileptic League for conducting routine EEG. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2016;8(4):99–108. (In Russ.)
2. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Алиханов А.А. и др. Рекомендации Российской противоэпилептической лиги (РПЭЛ) по использованию магнитно-резонансной томографии в диагностике эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2019;11(3):208–32. Avakyan G.N., Blinov D.V., Alikhanov A.A. et al. Recommendations of the Russian Antiepileptic League (RAL) on the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2019;11(3):208–32. (In Russ.)
3. Abimbola S., Martiniuk A.L., Hackett M.L. et al. Early predictors of remission in newly diagnosed epilepsy: A systematic approach to reviewing prognostic factor studies. Neurol Res 2014;36(1):1–12. DOI: 10.1179/1743132813Y.0000000257
4. Beghi E., Beretta S., Carone D. et al. Prognostic patterns and predictors in epilepsy: A multicentre study (PRO-LONG). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90(11):1276–85. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320883
5. Beghi E., Giussani G., Sander J.W. The natural history and prognosis of epilepsy. Epileptic Disord 2015;17(3):243–53. DOI: 10.1684/epd.2015.0751
6. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55(4):475–82. DOI: 10.1111/epi.12550
7. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A.T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010;51(6):1069–77. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
8. Pellino G., Faggioli R., Madrassi L. et al. Operational diagnosis of epilepsy in children at undetermined risk: A meta-analysis of prognostic factors for seizure recurrence. Epilepsy Behav 2022;127:108498. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108498
9. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I.E. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on nosology and definitions. Epilepsia 2022;63(6):1333–48. DOI: 10.1111/epi.17237

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.А. Санду / E.A. Sandu: https://orcid.org/0000-0001-9329-9045
А.С. Котов / A.S. Kotov: https://orcid.org/0000-0003-2988-5706

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и лечение. Данные пациентов были подвергнуты статистическому анализу в обезличенном виде.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. All patients signed informed consent for examination and treatment. Patient data were subjected to statistical analysis in depersonalized form.

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

Статья поступила: 23.06.2023. **Принята к публикации:** 21.09.2023.
Article submitted: 23.06.2023. **Accepted for publication:** 21.09.2023.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY

ТОМ 19 / VOL. 19 1 2024

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40

CC BY 4.0

Эффективность и переносимость сультиама в лечении эпилепсии: обзор литературы

К.Ю. Мухин[1, 2], О.А. Пылаева[1, 2], А.В. Маркин[1, 2]

[1]ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;
[2]ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Москва, ул. Академика Анохина, 9

Контакты: Константин Юрьевич Мухин *center@epileptologist.ru*

Авторы представляют обзор литературы, посвященной эффективности и переносимости сультиама в лечении различных форм эпилепсии. Обзор международных публикаций показал, что в мире сультиам рассматривается как препарат первого выбора для лечения возрастзависимой эпилепсии с центрально-темпоральными спайками (роландической эпилепсии). Сультиам высокоэффективен у пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями, проявляющимися феноменом спайк-волновой активации во сне, включая синдром Ландау–Клеффнера, а также при миоклонических приступах, и может быть эффективен у пациентов с другими формами фокальной эпилепсии, в том числе резистентными к терапии. Лечение сультиамом сопряжено с низким риском отмены из-за плохой переносимости, и сультиам превосходит по этому показателю не только старые антиэпилептические препараты, но и такие новые препараты, как леветирацетам. Отдельной сферой терапевтического применения сультиама служат поведенческие (гиперкинетическое поведение, агрессивность) и когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией. Сультиам также может быть эффективен у пациентов с эпилепсией и ночным апноэ.

Ключевые слова: сультиам, возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия), эпилептическая энцефалопатия, феномен спайк-волновой активации во сне, фокальные эпилепсии, эффективность, переносимость

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Маркин А.В. Эффективность и переносимость сультиама в лечении эпилепсии: обзор литературы. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):25–40. DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40

Efficacy and tolerability of sulthiame in the treatment of epilepsy: a literature review

K.Yu. Mukhin[1, 2], O.A. Pylaeva[1, 2], A.V. Markin[1, 2]

[1]Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;
[2]Svt. Luka's Institute of Child and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akademika Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin *center@epileptologist.ru*

This review aims to summarize the available evidence on the efficacy and tolerability of sulthiame for different forms of epilepsy. The analysis of international publications suggests that sulthiame is considered as a first-line drug for the treatment of age-dependent epilepsy with central temporal spikes (rolandic epilepsy). Sulthiame is highly effective in children with epileptic encephalopathies manifesting with spike-and-wave activity during sleep, including Landau-Kleffner syndrome, as well as in patients with myoclonic seizures. The drug might be also effective in patients with other forms of focal epilepsy, including those resistant to therapy. The tolerability of sulthiame is higher that that of old antiepileptic drugs and even levetiracetam; thus, it is associated with a lower risk of treatment interruptions due to adverse events. Moreover, sulthiame can be used for behavioral disorders (such as hyperkinetic behavior, aggressiveness) and cognitive impairments. Sulthiame can be effective in patients with epilepsy and sleep apnea.

Keywords: sulthiame, age-dependent epilepsy with central temporal spikes (rolandic epilepsy), epileptic encephalopathy, spike-and-wave activity during sleep, focal epilepsy, efficacy, tolerability

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Markin A.V. Efficacy and tolerability of sulthiame in the treatment of epilepsy: a literature review. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):25–40. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-25-40

Введение

Сультиам – циклический сульфонамид, который был зарегистрирован компанией Bayer в 1960 г. и стал применяться в лечении эпилепсии [20]. Однако в дальнейшем было обнаружено, что сультиам значимо повышает концентрацию фенитоина, высказано мнение, что его действие при эпилепсии неспецифично, и препарат был несправедливо забыт. Только в 1988 г. немецкий невролог H. Doose показал его специфическую эффективность в детской эпилептологии, в частности при применении низких доз сультиама у детей с доброкачественными фокальными эпилепсиями детского возраста [22].

В настоящее время сультиам зарегистрирован и применяется в качестве противоэпилептического средства в странах Европейского союза (наиболее часто – в Австрии, Чехии, Дании, Финляндии, Германии, Венгрии, Норвегии, Словакии, Швеции и Швейцарии), а также в Аргентине, Бразилии, Австралии, Израиле, Японии. По данным популяционного фармакоэкономического исследования, проведенного в Норвегии, в течение 10 лет (за период 2009–2018 гг.) частота назначения сультиама у детей увеличилась в 8 раз, и он значительно опережал по этому параметру другие антиэпилептические препараты (АЭП) [32]. С 2023 г. сультиам (Талопса®, ООО «Ринфарм») также был зарегистрирован в России.

Механизм действия

Сультиам является ингибитором карбоангидразы, некоторых из типов данного фермента. В настоящее время описано уже не менее 15 типов карбоангидразы. В частности, предполагается, что сультиам блокирует цитозольную карбоангидразу 2-го и 7-го типа [49], что увеличивает концентрацию CO_2 и приводит к внутриклеточному понижению pH (подкислению среды), это уменьшает внутренние ионные потоки, связанные с кальциевыми рецепторами NMDA, и, как результат, приводит к снижению внутренней возбудимости нейронов и противоприступному действию. Кроме того, было показано ингибирующее действие сультиама на натриевые каналы, а также его влияние на замедление высвобождения глутамата [37].

Показания к применению

К областям применения сультиама, согласно данным P.N. Patsalos и E.K. St Louis (2018), относят возрастзависимые эпилепсии детского возраста и эпилептические энцефалопатии, особенно сопровождающиеся непрерывной спайк-волновой активностью на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время сна (например, синдром псевдо-Леннокса, электрический эпилептический статус медленноволнового сна (electrical status epilepticus during sleep, ESES), синдром Ландау–Клеффнера (СЛК)); фокальные приступы с вторичной генерализацией или без нее; миоклонические приступы; генерализованные тонико-клонические приступы; инфантильные эпилептические спазмы (синдром Веста); поведенческие расстройства, связанные с эпилепсией; гиперкинетическое поведение [47].

В России показания к сультиаму содержат следующие диагнозы: фокальные эпилептические приступы с вторичной генерализацией или без нее; возрастзависимые эпилепсии детского возраста; эпилепсии с миоклоническими приступами. Также отдельно вынесены следующие показания: коррекция поведенческих расстройств при эпилепсии и коррекция гиперкинетического поведения.

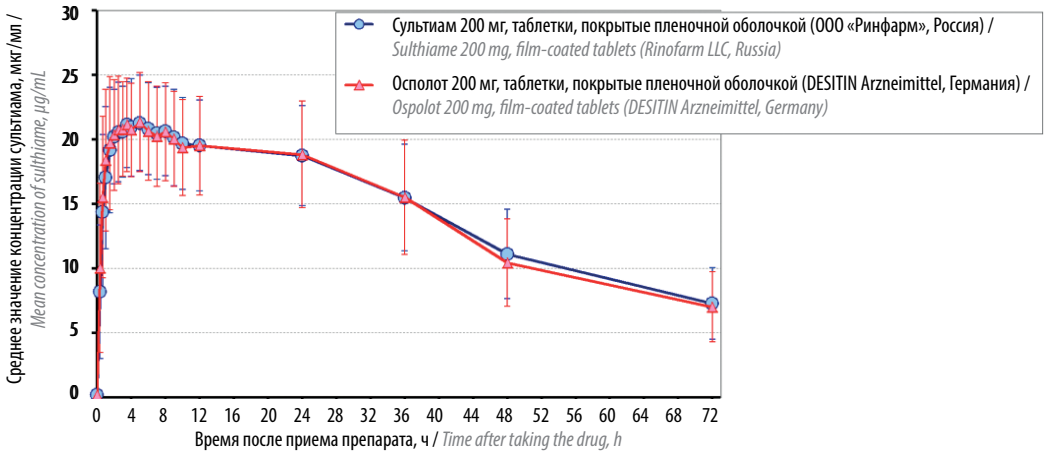
Противопоказания к применению, указанные в инструкции по применению сультиама, включают гиперчувствительность к сультиаму, другим сульфаниламидам или любому из вспомогательных веществ, гипертиреоз, артериальную гипертензию, острую порфирию. Также к указанным в российской инструкции противопоказаниям относится возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы). Это примечание связано с тем, что в Германии зарегистрирована суспензия для детей без ограничений по возрасту, с рекомендациями по дозированию по массе тела ребенка, начиная от 12 кг и более.

Фармакокинетика и рекомендации по дозированию

Период полувыведения ($T_{1/2}$) 2–16 ч, указываемый в информации производителя, мог быть результатом трудностей с определением низких концентраций солей с помощью аналитических методов, доступных в прошлом. Период полувыведения сультиама в плазме, и особенно в цельной крови, по результатам регистрационного исследования и данным других публикаций, оказался больше, чем сообщалось ранее.

Изменение средней концентрации сультиама в течение 72 ч после его приема приведено на рисунке.

У детей начальная доза составляет 3–5 мг/кг массы тела в день в равных разделенных дозах, далее оптимальная доза – 10–15 мг/кг в день, разделенная в равных



Изменение средней концентрации сультиама в течение 72 ч после приема препарата (регистрационное досье по препарату Талопса®; K. Dao и соавт. (2020))

Changes in the mean level of sulthiame within 72 h after its intake (registration dossier for Talopsa®; K. Dao et al. (2020))

дозах на несколько приемов (табл. 1). В клинической практике российских детских эпилептологов препарат редко назначается в дозах, превышающих 10 мг/кг/сут. У взрослых начальная доза составляет 100 мг 2 раза в день или 50 мг 3 раза в день, далее рекомендуемая доза – 200 мг 3 раза в день.

Препарат принимают во время или после еды. Лечение следует начинать с низкой дозы, которую постепенно увеличивают до тех пор, пока клинический ответ не станет удовлетворительным. Период титрации может достигать 4 нед.

Сультиам широко применяется в Германии и Дании, и практические рекомендации в отношении границ его терапевтической концентрации несколько различаются в крупных эпилептологических центрах: Bethel – 7–28 ммоль/л (2–8 мг/л); Kork – 3,5–10,5 ммоль/л (1–3 мг/л) и 17,5–35 ммоль/л (5–10 мг/л) в зависимости от формы эпилепсии; Dianalund – 5–35 ммоль/л (2–10 мг/л) [52]. Авторы статьи, отражающей практические рекомендации Немецкого национального руководства по эпилепсии [52], предлагают взять за референтные значения границы концентрации сультиама 5–35 ммоль/л (2–10 мг/л), включающие спектр, предложенный в разных эпилептологических центрах.

Терапевтический эффект должен проявиться в течение 2 нед. При отсутствии клинического эффекта через 6–8 нед следует решить вопрос об увеличении дозы или отмене препарата [47].

Лекарственные взаимодействия

Сультиам может вызвать повышение концентрации фенитоина (значимо), фенобарбитала, ламотриджина (в отдельных случаях). Следует чаще контролировать уровень указанных препаратов в крови, особенно

Таблица 1. *Рекомендуемая доза и терапевтическая концентрация сультиама у детей по данным Немецкого национального руководства по эпилепсии [52, 57]*

Table 1. *Recommended dose and therapeutic concentration of sulthiame in children according to German National Guidelines on Epilepsy*

Доза у детей, мг/кг массы тела Dose in children, mg/kg body weight	Время достижения константы концентрации в крови, сут Time to constant plasma levels, days	Терапевтический уровень концентрации в плазме крови Therapeutic level in plasma
3–10	2–3	1–3 мг/л, или 3,5–10,5 мкмоль/л (фокальная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками); 5–10 мг/л, или 17,5–35,0 мкмоль/л (другие фокальные эпилепсии) 1–3 mg/l, or 3.5–10.5 mmol/L (focal epilepsy with central temporal spikes); 5–10 mg/l, or 17.5–35.0 mmol/L (other focal epilepsies)

в начале терапии, и корректировать дозу. Карбамазепин может снижать концентрацию сультиама, как и ряда других препаратов. Одновременное применение сультиама и других ингибиторов карбоангидразы (например, топирамата, ацетазоламида) может увеличить риск развития нежелательных эффектов, связанных с ингибированием карбоангидразы. Этанол (этиловый спирт) противопоказан во время приема сультиама. Поскольку сультиам является производным сульфонамида, он теоретически может оказывать такой же эффект, как и дисульфирам (препарат для лечения алкогольной зависимости). Одновременное применение сультиама и примидона может привести к серьезным побочным эффектам, особенно у детей, включая головокружение, неустойчивую походку, сонливость и психотические реакции.

Эффективность сультиама в лечении различных форм эпилепсии

Сультиам в лечении возрастзависимых фокальных эпилепсий детства (ВЗФЭД). Возрастзависимая эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (ВЗЭ-ЦТС). После описания высокого эффекта сультиама при роландической эпилепсии в 1988 г. немецким неврологом H. Doose [22] в дальнейшем было опубликовано множество работ, показывающих высокий эффект и хорошую переносимость сультиама в этой категории пациентов.

Еще в ранних исследованиях было показано специфическое значимое влияние сультиама как на эпилептические приступы при ВЗФЭД, так и на эпилептиформную активность, по морфологии соответствующую доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД) на ЭЭГ. Отдельные исследования были посвящены непосредственно влиянию сультиама на электроэнцефалографические нарушения при ВЗЭ-ЦТС. Например, в исследовании T. Bast и соавт. (2003) изучалось влияние сультиама в монотерапии (по сравнению с плацебо) на индекс эпилептиформной активности у детей с ВЗЭ-ЦТС и ДЭПД на ЭЭГ. В 6-месячном двойном слепом исследовании участвовало 66 детей (от 3 до 11 лет), которые были рандомизированы для приема сультиама (n = 31) или плацебо (n = 35). В целом проведен анализ 179 записей ЭЭГ со сном, которые были сделаны до начала лечения, через 4 нед, 3 и 6 мес после начала лечения. Нормализация ЭЭГ отмечена у 21 пациента в группе сультиама (в 12 случаях из 21 она была транзиторной) и у 5 пациентов, получавших плацебо (у 4 из 5 она носила транзиторный характер). У пациентов, получавших сультиам, отмечалось значимое улучшение ЭЭГ при последующих наблюдениях в динамике, в отличие от группы плацебо. Авторы сделали вывод об очень выраженном эффекте сультиама на электроэнцефалографические нарушения при ВЗЭ-ЦТС: более чем у 50 % пациентов при приеме сультиама достигнута нормализация ЭЭГ, в большинстве остальных случаев также отмечено выраженное улучшение [10].

B. Ben-Zeev и соавт. (2004) опубликовали результаты многоцентрового ретроспективного исследования с участием 125 пациентов, получавших сультиам в моно- и политерапии. При приеме сультиама ремиссия была достигнута у 29 из 39 пациентов с ВЗФЭД, а полная нормализация ЭЭГ на фоне приема сультиама зарегистрирована у 13 из 20 пациентов с ВЗФЭД, которым проводилось исследование в динамике [11].

В рандомизированном двойном слепом исследовании D. Rating и соавт. (2000) участвовали 66 детей от 3 до 11 лет, рандомизированных для приема сультиама (5 мг/кг/сут) или плацебо; у всех пациентов было зарегистрировано не менее 2 приступов за предшествовавший исследованию 6-месячный интервал, что свидетельствует о высоком риске повторения приступов. Продолжительность терапии составила 6 мес. Непереносимых побочных эффектов, приводящих к отмене терапии, зарегистрировано не было. У 25 (81 %) из 31 пациента в группе сультиама и только у 10 (29 %) из 35 пациентов в группе плацебо приступы за период исследования отсутствовали. В то время как до начала исследования у всех пациентов на ЭЭГ выявлялась эпилептиформная активность, на фоне приема сультиама у 11 пациентов отмечалась нормализация ЭЭГ бодрствования и у 10 пациентов – также и нормализация ЭЭГ сна.

В исследовании M. Tacke и соавт. (2018) с участием 43 детей с ВЗЭ-ЦТС терапия сультиамом и леветирацетамом приводила к значительному снижению индекса эпилептиформной активности (ДЭПД) на ЭЭГ без существенных различий между группами [61].

Международные рекомендации по применению сультиама в лечении ВЗФЭД, приведенные в руководствах, систематических обзорах и метаанализах. В Немецком национальном руководстве по эпилепсии указано, что сультиам – препарат первой линии терапии у детей с ВЗЭ-ЦТС [52]. Согласно рекомендациям Немецкой противоэпилептической лиги, сультиам рекомендуется в качестве первой монотерапии при ВЗЭ-ЦТС в дозе 5–10 мг/кг/сут в 2 приема. Отмечается высокая избирательная эффективность данного препарата в отношении ДЭПД (роландических спайков).

По данным Германского эпилептологического сообщества (2020), сультиам – препарат первой линии терапии при роландической и атипичной идиопатической фокальной эпилепсии детства [57] (табл. 2).

L. Gerstl и соавт. (2021) опубликовали результаты немецкого систематического анализа исследований по показателю «частота достижения ремиссии» (эффективность терапии) у пациентов с ВЗЭ-ЦТС. В обзор включено 19 исследований, в том числе 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)

Таблица 2. *Терапевтические рекомендации при роландической и атипичной идиопатической фокальной эпилепсии детства [57]*
Table 2. *Therapeutic guidelines for rolandic and atypical idiopathic focal epilepsy of childhood [57]*

Фокальная эпилепсия Focal epilepsy	Препараты первого выбора First-line therapy	Вторая линия Second-line therapy	Третья линия Third-line therapy
Роландическая эпилепсия (и схожие синдромы) Rolandic epilepsy (and similar syndromes)	Сультиам, окскарбазепин* Sulthiame, oxcarbazepine*	Бриварацетам, эсликарбазепин*, леветирацетам, перампанел, вальпроат Brivaracetam, eslicarbazepine*, levetiracetam, perampanel, valproate	Клобазам, топирамат, зонисамид, кетогенная диета Clobazam, topiramate, zonisamide, ketogenic diet
Атипичные варианты идиопатической фокальной эпилепсии детства Atypical variants of idiopathic focal childhood epilepsy	Сультиам, клобазам Sulthiame, clobazam	Глюкокортикостероидные гормоны, эсликарбазепин*, этосуксимид, лакосамид, леветирацетам, вальпроат, топирамат Corticosteroids, eslicarbazepine*, ethosuximide, lacosamide, levetiracetam, valproate, topiramate	Зонисамид, кетогенная диета Zonisamide, ketogenic diet

**Российские эпилептологи избегают назначения окскарбазепина и эсликарбазепина при возрастзависимых фокальных эпилепсиях детства из-за риска развития аггравации приступов и эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).*
**Russian epileptologists avoid oxcarbazepine and eslicarbazepine in age-dependent focal epilepsy of childhood due to the risk of seizure aggravation and epileptiform changes in the electroencephalogram (K.Yu. Mukhin et al., 2023).*

с участием 308 пациентов, получавших сультиам ($n = 52$), топирамат ($n = 45$), леветирацетам ($n = 43$), окскарбазепин ($n = 31$), карбамазепин ($n = 68$), клобазам ($n = 18$); 35 пациентов получали плацебо, 16 пациентов не получали лечения. Терапевтический эффект был достоверно выше у детей, получавших сультиам, леветирацетам и клобазам, по сравнению с теми пациентами детского возраста, которые получали карбамазепин, окскарбазепин или топирамат. По результатам обзора был сделан вывод о том, что сультиам, а также леветирацетам и клобазам относятся к препаратам первой линии терапии [25].

По результатам датского систематического анализа исследований, проведенных по следующим критериям: снижение частоты приступов, предотвращение развития атипичных форм или уменьшение риска когнитивных нарушений у детей с ВЭЭ-ЦТС, к рекомендованным АЭП относятся леветирацетам и сультиам [39].

По данным Кокрейновского метаанализа, опубликованного в 2014 г., при ВЭЭ-ЦТС сультиам был единственным АЭП с доказательным уровнем не ниже среднего; в других исследованиях, сравнивающих карбамазепин с клобазамом, леветирацетам с окскарбазепином и топирамат с карбамазепином, доказательный уровень был низким или очень низким [62].

P. Milburn-McNulty и соавт. (2021) представили дополненную версию оригинального Кокрейновского обзора, опубликованного в 2014 г. Анализировалась эффективность сультиама в монотерапии при любых формах эпилепсии по сравнению с плацебо или любым другим АЭП. В анализ было включено 4 исследования с участием в общей сложности 355 пациентов: в 3 исследованиях ($n = 209$) участвовали пациенты с диагнозом ВЭЭ-ЦТС, и в 1 исследовании ($n = 146$) – пациенты с генерализованными тонико-клоническими приступами. Сультиам в монотерапии сравнивался с плацебо и с леветирацетамом в исследованиях пациентов с ВЭЭ-ЦТС, а в исследовании пациентов с генерализованными тонико-клоническими приступами сультиам сравнивался с фенитоином. Показатель выхода из исследования в связи с рецидивом или побочными эффектами был выше при терапии леветирацетамом, чем при приеме сультиама (относительный риск (ОР) 0,32; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,10–1,03; 1 исследование, 43 пациента). В отношении побочных эффектов фенитоин значительно чаще, чем сультиам, вызывал гиперплазию десен [38].

В настоящее время, согласно рекомендациям Немецкой противоэпилептической лиги, препаратом первого выбора в лечении ВЭЭ-ЦТС (роландической эпилепсии) является сультиам в монотерапии в дозе 5–10 мг/кг/сут в 2 приема. Сультиам применяется как препарат первого выбора в монотерапии в Германии и в ряде других стран. Отмечается высокая избирательная эффективность данного препарата в отношении ДЭПД. Монотерапия применяется в лечении этой формы эпилепсии в большинстве случаев. В редких «упорных» случаях возможно применение комбинации 2 препаратов, и комбинация вальпроата в дозе 20–30 мг/кг/сут с сультиамом является одним из наиболее распространенных вариантов (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Детская затылочная эпилепсия со зрительными приступами. При этой форме возрастзависимой фокальной

эпилепсии детства возможно применение сультиама в монотерапии в дозе 5–10 мг/кг/сут; в редких «упорных» случаях также возможна комбинация вальпроата с сультиамом (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

При **идиопатической фокальной эпилепсии с псевдогенерализованными приступами** сультиам может быть эффективен в дозе 5–8–10 мг/кг/сут и может применяться в комбинации с вальпроатом (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Синдром псевдо-Леннокса. Сультиам относится к препаратам с доказанной эффективностью при синдроме псевдо-Леннокса [7, 26, 58]. Лечение начинается с производных вальпроевой кислоты в средней дозе 30–50 мг/кг/сут. Однако в большинстве случаев приходится переходить к политерапии. И комбинация вальпроата с сультиамом (около 5 мг/кг/сут) является одной из оптимальных в лечении синдрома псевдо-Леннокса (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Фокальная эпилепсия детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ представляет собой особую форму эпилепсии, подробно описанную К.Ю. Мухиным и соавт. (2010). Речь идет о пациентах, перенесших перинатальное поражение головного мозга и имеющих тяжелые неврологические нарушения (в большинстве своем – детский церебральный паралич, нередко – умственную отсталость), обусловленные структурными изменениями в белом веществе головного мозга. Это категория тяжелых больных, однако эпилепсия, развивающаяся у данных пациентов, имеет черты возрастзависимой с обязательным наличием ДЭПД на ЭЭГ. Приступы купируются, а эпилептиформная активность блокируется при наступлении пубертатного периода. Данный синдром проявляется дебютом эпилепсии в младенческом или детском возрасте; наличием приступов, характерных для возрастзависимых фокальных эпилепсий (роландической, затылочной); облигатным наличием ДЭПД на ЭЭГ; структурными изменениями преимущественно в белом веществе головного мозга (как локальными, так и диффузными), возникшими в антенатальном или перинатальном периоде; благоприятным прогнозом по эпилепсии с купированием приступов в подавляющем большинстве случаев, но с возможным наличием перманентных тяжелых двигательных (детский церебральный паралич) и/или когнитивных (интеллектуальная недостаточность) нарушений (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Сультиам имеет высокую избирательную эффективность в отношении ДЭПД на ЭЭГ. Однако, несмотря на то что при данной форме эпилепсии эпилептиформная активность имеет морфологию ДЭПД, монотерапия сультиамом при фокальной эпилепсии детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ редко бывает достаточной. В большинстве случае в лечении этой формы эпилепсии применяется комбинированная терапия. Высокоэффективна комбинация вальпроата с сультиамом в дозе 5–10 мг/кг/сут в 2 приема (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

При эпилептических приступах с фокальным началом по типу роландических и затылочных, а также при билатеральных тонико-клонических приступах стартовая терапия осуществляется с препаратов вальпроевой кислоты в дозе 20–40 мг/кг/сут. При недостаточной эффективности возможна комбинированная терапия, в том числе комбинация вальпроата с сультиамом в дозе около 5 мг/кг/сут.

При наличии у больных фокальной эпилепсией детства со структурными изменениями в мозге и ДЭПД на ЭЭГ псевдогенерализованных приступов (активный и негативный миоклонус, атипичные абсансы) лечение осуществляется препаратами вальпроевой кислоты в дозе 20–40 мг/кг/сут. При недостаточной эффективности возможно применение сультиама в дозе 5–7 мг/кг/сут и/или этосуксимида в дозе около 30 мг/кг/сут в комбинации с вальпроатами (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Эффективность сультиама в лечении других форм фокальной эпилепсии (в том числе не относящихся к возрастзависимым). По результатам многоцентрового ретроспективного исследования с участием 125 пациентов с различными формами эпилепсии, получавших сультиам в моно- и политерапии [11], при приеме сультиама ремиссия была достигнута у 17 из 42 пациентов с симптоматической (со структурной и вероятно структурной) фокальной эпилепсией. В исследование не включались пациенты с резистентными формами эпилепсии.

В исследовании нашей ученицы N. Swiderska и соавт. (2011) изучалась эффективность сультиама у 20 пациентов детского возраста с резистентными к терапии формами эпилепсии; из них в 55 % случаев было отмечено выраженное терапевтическое улучшение (снижение частоты приступов не менее чем на 50 %) и у 2 пациентов достигнута ремиссия. Эффективность лечения была особенно высока при фокальных приступах, резистентных к терапии [60].

M.S. Campos и соавт. (2016) опубликовали систематический обзор результатов монотерапии различных форм эпилепсии, включая фокальную эпилепсию у детей и взрослых. Авторы сравнивали карбамазепин, сохраняющий позицию препарата выбора, с другими АЭП при фокальной эпилепсии. Был проведен анализ основных баз данных (MEDLINE/PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials). Обзор включал данные 65 РКИ, в которых участвовало 16 025 пациентов. Сультиам, а также клобазам, леветирацетам, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат и вальпроат продемонстрировали наилучшие показатели эффективности при фокальной эпилепсии; при этом достоверные отличия от карбамазепина по эффективности отсутствовали. Карбамазепин

продемонстрировал наибольший риск отмены АЭП в связи с непереносимыми побочными эффектами. Сультиам показал второй (после ламотриджина) результат по вероятности сохранения приверженности терапии (60 %) в сравнении со всеми остальными АЭП, вошедшими в анализ. Данный показатель характеризует как переносимость, так и эффективность терапии. Таким образом, систематический обзор показал, что сультиам (а также ламотриджин, окскарбазепин и топирамат) рекомендован для монотерапии фокальной эпилепсии (как и другие новые препараты), поскольку он столь же эффективен, как и старые АЭП (карбамазепин, вальпроат, клобазам), но имеет лучшую переносимость [15].

В ретроспективном исследовании R. Caraballo и соавт. (2023) оценивались эффективность и переносимость сультиама в добавочной терапии у 49 пациентов детского возраста с фокальными эпилепсиями (не возрастзависимыми), резистентными к другим АЭП и/или нефармакологическим методам лечения. В исследование были включены пациенты, ранее без эффекта принимавшие не менее 5 АЭП (в монотерапии или в комбинации). Дозы сультиама варьировали от 10 до 40 мг/кг/сут. Эффективность оценивалась по частоте приступов до и после начала терапии сультиамом. У 29 (59,1 %) из 49 пациентов, получавших сультиам в дополнительной терапии, было достигнуто снижение частоты приступов более чем на 50 %; средний период катамнестического наблюдения составил 35 мес. У 1 (2 %) пациента достигнута ремиссия. У 14 (40 %) пациентов достигнуто снижение частоты приступов на 25–50 %. Среднее время до достижения терапевтического ответа составило 5 (3,5–6,0) мес. У пациентов с терапевтическим ответом в отношении приступов также было отмечено улучшение ЭЭГ. Исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость сультиама в лечении у детей фокальных эпилепсий, не относящихся к возрастзависимым [16].

Эпилептическая энцефалопатия, энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне (ЭЭ-СВАС, ЭРЭ-СВАС) представляют спектр состояний, которые характеризуются специфическими изменениями на ЭЭГ в виде выраженной активации пик-волновой активности во сне, имеют схожие клинические проявления и подходы к терапии. Эти синдромы объединены вместе, поскольку имеют общие черты; в настоящее время они включают в себя формы, ранее известные под названиями «эпилептическая энцефалопатия с продолженной пик-волновой активностью во сне» и «атипичная доброкачественная фокальная эпилепсия (синдром псевдо-Леннокса)».

Синдром Ландау–Клеффнера – специфический подтип ЭЭ-СВАС, при котором регресс наблюдается преимущественно в речевой сфере с развитием приобретенной слуховой агнозии. В окончательной версии классификации Международной противоэпилептической лиги (ILAE) принято решение сохранить эпонимное название, применяющееся для описания данного синдрома. ЭЭГ-паттерн, ранее необходимый для диагностики ЭРЭ-СВАС и ЭЭ-СВАС, известен как ESES. В литературе ESES обычно определяли как почти постоянную эпилептиформную активность, которая занимала >85 % медленного сна. Однако меньшая частота этой активности во сне также может ассоциироваться со значительным регрессом или флуктуацией когнитивных функций и нарушений поведения [55, 68]. Важно, что когнитивный, поведенческий или двигательный регресс возникает в то же время (или в течение нескольких недель), когда на ЭЭГ появляется выраженное нарастание пик-волновой активности во сне (спайк-волновая активация во сне, СВАС) с почти продолженной медленной (1,5–2,0 Гц) пик-волновой активностью в медленном сне. ЭЭГ сна обязательна для установления диагноза. Нарушения на ЭЭГ возникают во взаимосвязи с выраженным когнитивным и/или поведенческим регрессом. В этих ситуациях диагноз ЭЭ-СВАС устанавливается у пациентов с предшествующим нормальным развитием, в то время как ЭРЭ-СВАС – у пациентов с предшествующим нарушением развития, на основании документированного стойко сохраняющегося ухудшения когнитивных, речевых, поведенческих и двигательных функций в различных комбинациях, в сочетании со значительной СВАС. Специфические фокальные эпилептические синдромы, такие как возрастзависимые эпилепсии с центрально-темпоральными спайками и с вегетативными приступами или структурные фокальные эпилепсии, могут эволюционировать в ЭРЭ-СВАС транзиторно или в течение длительного периода времени (К.Ю. Мухин и соавт., 2022).

Также существует термин «когнитивная эпилептиформная дезинтеграция». Данный термин был впервые предложен G. Gobbi и соавт. на 5-м Европейском эпилептологическом конгрессе в Мадриде в 2002 г. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция – симптомокомплекс приобретенных нарушений высших психических функций у детей, ассоциированный с выраженной эпилептиформной активностью на ЭЭГ, при отсутствии у них эпилептических приступов. При этом допускается возможность наличия единичных эпилептических приступов в анамнезе (К.Ю. Мухин 2011). Этот термин отнюдь не идентичен понятию «эпилептическая энцефалопатия», так как в последнем случае когнитивные нарушения могут быть обусловлены частыми эпилептическими приступами, как, например, при синдромах инфантильных эпилептических спазмов, Драве, Леннокса–Гасто и многих других.

Возможная эффективность сультиама при заболеваниях этой группы была показана еще в наиболее ранних исследованиях. U. Kramer и соавт. (2009) сообщили о своем опыте лечения 30 больных эпилепсией

с ESES (исключая СЛК). Более чем в 1/3 случаев ESES сформировался в результате трансформации ВЗФЭД; еще в 1/3 случаев в основе заболевания лежали структурные нарушения в мозге. Длительность сохранения ESES варьировала от 2 до 60 мес. Авторы констатировали высокую эффективность глюкокортикостероидов (65 % случаев); также был получен эффект при применении леветирацетама, клобазама и сультиама (в 17 % случаев); эффект от применения вальпроата, этосуксимида, топирамата и ламотриджина в этом исследовании достигнут не был [36].

В исследовании S. Kanmaz и соавт. (2021) оценивалась эффективность сультиама в добавочной терапии у детей с эпилептической энцефалопатией и картиной ESES. В исследовании участвовало 29 детей, которые были разделены на подгруппы по этиологии: основная группа – 14, структурная/инфекционная этиология – 9, неустановленная причина – 6. Эффективность сультиама, назначенного в дополнительной терапии, оценивалась по следующим параметрам: контроль приступов, улучшение ЭЭГ, необходимость добавления новых АЭП после введения сультиама, улучшение поведения и когнитивных функций. Период катамнестического наблюдения после назначения сультиама варьировал от 5 до 51 мес. В конце 1-го года лечения сультиамом наиболее значимое улучшение показателей ЭЭГ было достигнуто у 71,4 % (10/14) пациентов основной группы (при отсутствии выявленной структурной этиологии заболевания), 33,3 % (3/9) пациентов в группе инфекционной и структурной этиологии и не было достигнуто ни в одном из случаев в группе с неизвестной этиологией заболевания (0 % (0/6)). Пациенты, у которых паттерн ESES на ЭЭГ был полностью купирован или стойко сохранялся через 3 мес лечения, продемонстрировали аналогичный результат через 6 и 12 мес. Однако у 35,2 % пациентов с частичным улучшением ЭЭГ через 3 мес паттерн ESES вернулся в дальнейшем. В основной группе у 8 из 10 пациентов с полным или частичным положительным эффектом на ЭЭГ через 1 год после начала лечения сультиамом было отмечено улучшение поведения и когнитивных функций [35].

В исследовании Y. Topcu и соавт. (2021) приняло участие 39 пациентов с ESES (ЭРЭ-СВАС), средний возраст которых составил 8,5 ± 4,1 года (возраст варьировал в пределах 1,5–16 лет). У 9 из 39 пациентов диагностирована ВЗФЭД; структурная этиология эпилепсии выявлена в 13 случаях. Средняя продолжительность применения сультиама составила 32,5 ± 13,7 мес. Сультиам применялся в добавочной терапии в дозе 5–30 мг/кг/сут. Пациенты получали вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин, клобазам, леветирацетам, фенобарбитал, топирамат, этосуксимид и лакосамид. После добавления сультиама ранее применяемые АЭП отменяли через 3,6 ± 2,6 мес. Успеваемость пациентов оценивалась по школьным оценкам. Также оценивали уменьшение поведенческих нарушений. До начала терапии сультиамом отмечались следующие виды поведенческих нарушений: гиперактивность, тревожность, драки, грызение ногтей, выщипывание волос, воровство, ложь, застенчивость и энкопрез. Сультиам был высокоэффективен в отношении эпилептических приступов у пациентов с ESES (ЭРЭ-СВАС). У 25 (64 %) пациентов достигнута ремиссия приступов, у 8 (20,5 %) отмечено снижение частоты приступов более чем на 50 %. Средняя продолжительность ремиссии после начала лечения сультиамом составила 27,8 ± 17,9 мес. Вероятность достижения полного контроля приступов была достоверно выше при ВЗЭ-ЦТС (p = 0,01). У 19 (48,7 %) пациентов достигнута полная нормализация ЭЭГ, у 9 (23,1 %) – уменьшение эпилептиформной активности на ЭЭГ. Сультиам также улучшал успеваемость в школе и поведение (p <0,001). Только у 2 пациентов отмечались побочные эффекты в виде снижения массы тела и аппетита, а также усиления агрессивности. Ни у одного из пациентов не наблюдалось увеличения частоты приступов [65].

В последние годы опубликованы отдельные случаи эффективности сультиама при редких формах ЭРЭ-СВАС генетической этиологии.

J. Pereira-Nunes и соавт. (2023) описали случай эффективности сультиама у пациента с генетической эпилепсией – ЭЭ-СВАС, вызванной мутацией в гене *GRIN2A* (связанном с ионотропным NMDA-рецептором глутамата 2А подтипа). Ген *GRIN2A* кодирует наиболее значимую GluN2-субъединицу рецептора N-метил-D-аспартата (NMDAR). Сультиам уменьшает NMDAR-опосредованную нейрональную возбудимость. Авторы описали случай 5-летней девочки (с положительным семейным анамнезом по эпилепсии), у которой первоначально был установлен диагноз ВЗЭ-ЦТС и назначен вальпроат. Через год у нее появились трудности в обучении и возникли фокальные приступы с трансформацией в билатеральные тонико-клонические во сне. На ЭЭГ был выявлен феномен СВАС, и установлен диагноз ЭЭ-СВАС. Гормональная терапия (преднизолон) была эффективной, однако сопровождалась побочными эффектами, и отмена препарата привела к рецидиву. После добавления сультиама к вальпроату вторым препаратом отмечены стабилизация клинического состояния и улучшение когнитивных функций, достигнута ремиссия, сохраняющаяся в течение 4 лет на момент написания статьи. Генетическое исследование выявило миссенс-мутацию в гене *GRIN2A*, C.3228C>A (p.Asn1076Lys), вероятно, с повышением функции (gain-of-function) NMDAR-рецепторов [48].

D.A. Hadi и соавт. (2022) описали случай эффективности сультиама при генетической энцефалопатии развития и эпилептической, связанной с дефицитом

хелатредуктазы железа 1-го типа, вызванным мутацией в гене *FRRS1L* (ferric chelate reductase 1 like). Это редкая причина ЭРЭ, в литературе описано лишь несколько случаев, и все они отличаются резистентностью к терапии. Авторы описали мальчика с дебютом пароксизмальных состояний с 7 мес, диагностированных как клонические эпилептические приступы в возрасте 1 года. Комбинации вальпроата, ламотриджина и клобазама приводили лишь к небольшому снижению частоты приступов. Повторное электроэнцефалографическое исследование в возрасте 2 лет выявило феномен CBAC, и был назначен сультиам. Через 2 нед после назначения сультиама приступы полностью прекратились. В возрасте 4 лет отмечен рецидив после отмены сультиама, однако приступы вновь прекратились после возобновления приема препарата. У пациента также отмечались частые хореиформные гиперкинезы, впервые появившиеся в возрасте 1 года. Полное секвенирование экзома выявило гомозиготную нонсенс-мутацию в гене *FRRS1L* (NM_014334.3: c.670C>T:p.Gln224*). На момент написания статьи пациент находится в ремиссии с 4-летнего возраста на фоне приема сультиама, однако у него сохраняются выраженные когнитивные нарушения [30].

По международным рекомендациям, назначение лечения требуется всем пациентам с ЭРЭ/ЭЭ-CBAC независимо от наличия или отсутствия у них эпилептических приступов. Целью терапии является не столько купирование приступов, сколько уменьшение выраженности и, по возможности, блокирование диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ для улучшения когнитивных и поведенческих функций пациентов [55]. При возникновении эпилептических приступов лечение начинается с монотерапии препаратами вальпроевой кислоты в дозе 600–1800 мг/сут (30–50 мг/кг/сут) в 2 приема. При недостаточной эффективности вальпроатов рекомендована дуотерапия, в том числе возможна комбинация вальпроата с сультиамом, клобазамом или этосуксимидом; также в качестве добавочного препарата могут применяться топирамат и леветирацетам (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Сультиам относится к наиболее эффективным АЭП в лечении когнитивной эпилептиформной дезинтеграции, наряду с вальпроатом, этосуксимидом и клобазамом (К.Ю. Мухин, 2011; К.Ю. Мухин и А.С. Петрухин, 2020; N. Fejerman и R.H. Caraballo, 2007); в тяжелых случаях, особенно у детей младенческого возраста, назначаются стероидные гормоны, из которых, с нашей точки зрения, оптимальным является гидрокортизон при пероральном применении (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Схема лечения СЛК также различается в зависимости от наличия или отсутствия эпилептических приступов. Терапия СЛК включает применение АЭП, глюкокортикостероидов и логопедических занятий. Сультиам относится к наиболее эффективным АЭП при СЛК. Стартовая терапия при наличии эпилептических приступов осуществляется с препаратов вальпроевой кислоты в средней дозе 20–40 мг/кг/сут (600–1750 мг/сут) в 2 приема. Вальпроаты эффективны в купировании эпилептических приступов, но их воздействие на эпилептиформную активность слабее. При недостаточной эффективности возможна комбинация вальпроата с сультиамом.

По-другому обстоит дело с блокированием диффузных эпилептиформных паттернов на ЭЭГ и коррекцией речевых нарушений. Эпилептиформная активность при СЛК резистентна к проводимой терапии, а восстановление речевой функции без существенного уменьшения аномалий на ЭЭГ невозможно [23]. В случае изолированной афазии (при отсутствии эпилептических приступов) лечение начинается с монотерапии одним из 3 АЭП: сультиамом (10–15 мг/кг/сут), или этосуксимидом (около 30 мг/кг/сут), или клобазамом (около 1 мг/кг/сут) [53, 63]. При неэффективности монотерапии следует переходить к комбинированному лечению, в том числе возможна комбинация вальпроата с сультиамом [28, 63, 64]. В целом АЭП значительно более эффективны в отношении купирования эпилептических приступов, нежели речевых расстройств (К.Ю. Мухин и соавт., 2023).

Синдром инфантильных эпилептических спазмов. В рекомендациях Немецкоязычного общества детских неврологов (2021 г.) по терапии синдрома инфантильных эпилептических спазмов сультиам указан как первый препарат второй линии терапии (к препаратам первой линии отнесены стероидные гормоны и вигабатрин) [50]. С нашей точки зрения, данное утверждение требует более серьезных катамнестических исследований; кроме того, в РФ сультиам в таблетках зарегистрирован для применения с 3 лет, что теряет актуальность при синдроме Веста.

Данные клинических исследований, расширяющие представления о возможностях сультиама

Идиопатические эпилепсии с абсансными приступами. Сультиам может быть эффективен не только при фокальных моторных приступах в рамках возрастзависимых фокальных эпилепсий, но и при резистентных абсансах (персональное наблюдение) (К.Ю. Мухин и соавт., 2023). Опубликованы отдельные сообщения об эффективности сультиама в лечении абсансов, в том числе в рамках идиопатической генерализованной эпилепсии. K.M. Gorman и A. Shahwan (2016) сообщили об эффективности сультиама в лечении 3 детей с резистентными к терапии абсансными приступами. B. Ben-Zeev и соавт. (2004) сообщили о том, что при приеме сультиама ремиссия была достигнута

у всех из 10 участвующих в исследовании пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией [11].

Эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами. В отдельных более ранних публикациях показана эффективность глюкокортикостероидов (в активном периоде заболевания с высоким индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ), инфузий человеческого иммуноглобулина, кетогенной диеты, а также сультиама и диамокса (диакарба) [29, 42, 43]. Впервые «король германской эпилептологии» H. Doose указал на высокую эффективность сультиама при форме эпилепсии, носящей его имя, – «эпилепсия с миоклонически-атоническими приступами» [22].

В исследовании R.H. Caraballo и соавт. (2022) участвовали 35 больных эпилепсией с миоклонически-атоническими приступами, резистентной к другим АЭП (в анамнезе отмечена неэффективность не менее чем 4 АЭП в монотерапии или комбинации). Добавление сультиама в дозе 10–30 мг/кг/сут привело к снижению частоты приступов более чем на 50 % у 60 % (21/35) пациентов с резистентной к предыдущему лечению эпилепсией с миоклонически-атоническими приступами. Средний период наблюдения составил 30 мес. Полное прекращение приступов было достигнуто у 2 (5,8 %) пациентов, у остальных 14 (40 %) пациентов отмечено снижение частоты приступов на 25–50 %. Побочные эффекты, отмеченные в исследовании, включали гиперпноэ и одышку, снижение аппетита, тошноту, сонливость, головную боль и раздражительность, наблюдались у 11 (31,4 %) пациентов, во всех случаях были умеренно выражены и носили транзиторный характер. В отмене сультиама не было необходимости ни в одном из случаев [18].

Синдром Леннокса–Гасто. В исследовании R.H. Caraballo и соавт. (2018) участвовало 44 пациента в возрасте 4–16 лет с синдромом Леннокса–Гасто, резистентным к другим АЭП (ранее пациенты получали более 4 АЭП без эффекта). Сультиам был назначен в дополнительной терапии в дозе 5–30 мг/кг/сут или 100–800 мг/сут; при этом пациенты со структурной этиологией получали сультиам в дозе 20 мг/кг/сут, а при эпилепсии неизвестной этиологии – в дозе 15 мг/кг/сут. Длительность лечения составила 20 мес. Пациенты исходно получали следующие АЭП: вальпроевую кислоту – 80 %, леветирацетам – 66 %, клобазам – 34 %, топирамат – 34 %, руфинамид – 34 %, ламотриджин – 23 %. Добавление сультиама в схему лечения у пациентов с синдромом Леннокса–Гасто в 61 % случаев приводило к снижению частоты приступов в 2 раза и более. Зарегистрированные в исследовании побочные эффекты (гиперпноэ, одышка, тошнота, сонливость и головная боль) были умеренными и преходящими, не потребовавшими отмены [17].

В различных публикациях доказана эффективность сультиама и при других, кроме эпилепсии, заболеваниях.

Пароксизмальное тоническое закатывание глаз. A. Quade и соавт. (2020) описали эффективность сультиама у детей с эпизодами пароксизмального тонического закатывания глаз. Это расстройство рассматривается как доброкачественный феномен, но может быть ассоциировано с атаксией и задержкой развития. Авторы описали 8 детей с данным расстройством, из них у 6 детей также отмечались симптомы атаксии и/или задержки развития. В 1 случае генетическое исследование выявило гетерозиготную делецию 31-го экзона гена *CACNA1A*, унаследованную от матери и выявлявшуюся еще у 2 членов семьи. У другого пациента была выявлена мутация *de novo* в гене *SIM1*. В 5 случаях применялись ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид – у 3 пациентов, сультиам – у 2); во всех случаях независимо от этиологии заболевания лечение было высокоэффективным [44].

Влияние сультиама на поведенческие нарушения при эпилепсии. Уже в наиболее ранних публикациях по применению сультиама сообщалось о возможности благоприятного эффекта препарата на поведение пациентов и выраженность поведенческих нарушений [40]. T. Haran (1962) обнаружил, что сультиам снижает раздражительность и агрессивное поведение и в целом улучшает навыки коммуникации и социализацию у пациентов с эпилепсией. T.T. Ingram и S.G. Ratcliffe (1963) отметили уменьшение или исчезновение гиперкинетического поведения у 16 из 18 пациентов на фоне приема сультиама, а G.M. Kneebone (1968) – что у 12 из 18 детей с гиперкинетическим поведением поведение «значительно улучшилось» при применении сультиама. В исследовании M.C. Liu (1966) отмечено «общее клиническое улучшение» поведения в 32 из 50 случаев [40].

В исследовании Y. Topcu и соавт. (2021) с участием 39 пациентов с ESES при введении сультиама 5–30 мг/кг/сут в добавочной терапии у пациентов отмечено значительное восстановление когнитивных функций и улучшение поведения, а также улучшение успеваемости в школе (p <0,001) [65].

В исследовании S. Kanmaz (2021) у 8 из 10 пациентов с клиникой ESES и полным или частичным уменьшением патологических нарушений на ЭЭГ через 1 год после начала лечения сультиамом было отмечено улучшение поведения и когнитивных функций [35].

C. Davico и соавт. (2018) представили систематический обзор опубликованных РКИ, посвященных эффективности АЭП при психических нарушениях у детей и подростков до 18 лет [21] (табл. 3). Обзор основных баз данных (MEDLINE, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov) включал 24 исследования, большинство из которых были посвящены лечению биполярного расстройства (n = 12) и рецидивирующего агрессивного поведения (n = 9). В большей части исследований изучался эффект вальпроата. В нескольких небольших

Таблица 3. *Эффективность антиэпилептических препаратов в лечении психических нарушений по данным систематического обзора C. Davico и соавт. (2018)*
Table 3. *Efficacy of antiepileptic drugs for mental disorders according to a systematic review by C. Davico et al. (2018)*

Препарат Drug	Расстройство Disorder	Цель терапии Therapy target	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Результат Results
Карбамазепин Carbamazepine	Расстройства поведения Behavioral disorders	Агрессия Aggression	РКИ, 6 нед RCT, 6 weeks	*n* = 22, 5–12 лет *n* = 22, 5–12 years	Достоверные отличия от плацебо отсутствуют No significant differences with placebo
Леветирацетам Levetiracetam	Синдром Туретта Tourette syndrome	Тики Tics	РКИ (перекрестное), 4 нед RCT (crossover), 4 weeks	*n* = 22, 8–16 лет *n* = 22, 8–16 years	Достоверные отличия от плацебо отсутствуют No significant differences with placebo
Леветирацетам Levetiracetam	Расстройство аутистического спектра (аутизм) Autism spectrum disorder (autism)	Гиперактивность, импульсивность, агрессия, эмоциональная лабильность Hyperactivity, impulsivity, aggression, emotional lability	РКИ, 10 нед RCT, 10 weeks	*n* = 20, 5–17 лет *n* = 20, 5–17 years	Достоверные отличия от плацебо отсутствуют No significant differences with placebo
Клоназепам Clonazepam	Тревожные расстройства Anxiety disorders	Уменьшение симптомов тревоги Reducing the symptoms of anxiety	РКИ (перекрестное), 4 нед RCT (crossover), 4 weeks	*n* = 15, 7–13 лет *n* = 15, 7–13 years	Достоверные отличия от плацебо отсутствуют No significant differences with placebo
Сультиам Sulthiame	Умственная отсталость Intellectual disability	Гиперактивность, агрессия Hyperactivity, aggression	РКИ (перекрестное), 6 нед RCT (crossover), 6 weeks	*n* = 42, 7–38 лет *n* = 42, 7–38 years	Сультиам превосходит плацебо Favor sulthiame
			РКИ, 14 нед RCT, 14 weeks	*n* = 34, 6–24 лет *n* = 34, 6–24 years	Сультиам превосходит плацебо Favor sulthiame

Примечание. *РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.*
Note. *RCT – randomized controlled trial.*

одноцентровых РКИ вальпроат и сультиам [9, 40] имели преимущество перед плацебо в лечении рецидивирующей агрессии.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). У детей с СДВГ и роландическими спайками на ЭЭГ без эпилептических приступов сультиам улучшил процесс запоминания, устойчивое и избирательное внимание.

В немецком пилотном исследовании [59] принимали участие дети с СДВГ, трудностями обучения и роландическими спайками на ЭЭГ без эпилептических приступов (21 пациент; 7 – женского пола, 14 – мужского), средний возраст в начале исследования составлял 7,7 года, средний коэффициент интеллекта (IQ) – 98,3. Через год терапии сультиамом детям требовалось значительно меньше повторений при оценке кратковременной памяти (тест на запоминание 10 слов), при значительно меньшей доле ошибок в различных тестах. В результате терапии снизились количество повторений для немедленного запоминания 10 слов (p <0,05), доля ошибок в заданиях простого выбора (p <0,05), доля ошибок в заданиях сложного выбора (p <0,001), доля ошибок в заданиях на скорость (p <0,05).

Эффективность сультиама при ночном обструктивном апноэ. Сультиам – единственный АЭП, рекомендованный Европейским респираторным обществом (European

Respiratory Society, ERS) для лечения обструктивного апноэ [14].

Апноэ встречается у 20–30 % детей и взрослых с резистентной к лечению эпилепсией [37]. В исследовании S. Sivathamboo и соавт. (2023) у 58 % пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической отмечалось обструктивное апноэ сна средней и тяжелой степени. Угнетение дыхания может быть более выраженным при тонических приступах из-за непрерывного сокращения диафрагмы, которое может препятствовать выдоху и вызывать апноэ. Описан случай, когда центральное апноэ было единственным клиническим проявлением тонических эпилептических приступов. Бензодиазепины и стимуляция блуждающего нерва могут угнетать дыхание и вызывать десатурацию кислорода [54].

Существует стандартный протокол для лечения эпилепсии сна, консенсус Международной противоэпилептической лиги (ILAE), Европейского общества исследования сна (ESRS) и Европейской академии неврологии (EAN). Базовые рекомендации включают одновременное проведение 2 полных обследований для диагностики эпилепсии (видеоэлектроэнцефалографический мониторинг) и расстройства сна (полисомнография). В отношении терапии предложены следующие утверждения и рекомендации: лечение нарушений дыхания может оказать эффект в отношении контроля эпилептических приступов. Лечение нарушений дыхания следует рассматривать независимо от их тяжести у пациентов с продолжающимися эпилептическими приступами (без ремиссии). Необходимо контролировать эффективность лечения нарушений дыхания во сне также в отношении их влияния на уменьшение приступов и дневной сонливости. АЭП, вызывающие седативный эффект, расслабление мышц и/или увеличение массы телы, а также стимуляция блуждающего нерва могут усугублять (или индуцировать) нарушения дыхания, связанные со сном [41].

По результатам нескольких двойных слепых РКИ высокого уровня качества, сультиам вызывает значительное снижение частоты нарушений дыхания во сне и улучшает ночную оксигенацию (p <0,001) у пациентов с умеренным или тяжелым обструктивным апноэ [31, 33].

Переносимость и безопасность

По данным большинства исследований, сультиам имеет хорошую переносимость [15, 17–19, 38, 65]. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата к частым побочным эффектам сультиама относятся тахипноэ, гиперпноэ, парестезии, икота, головокружение, двоение в глазах, потеря аппетита/анорексия и снижение массы тела, тахикардия, желудочно-кишечные нарушения.

Относясь к ингибиторам карбоангидразы, сультиам может вызывать побочные эффекты, характерные именно для препаратов с данным механизмом действия. Однако эти побочные эффекты при приеме сультиама выражены в меньшей степени, чем при приеме топирамата и зонисамида. Сультиам может вызвать гиперхлоремический метаболический ацидоз (т.е. снижение уровня бикарбоната в плазме ниже нормальных значений при отсутствии респираторного алкалоза) в связи с тем, что ингибирование карбоангидразы в проксимальных канальцах почек, вероятно, приводит к нарушению всасывания бикарбоната (M. Takeoka и соавт., 2001; H. Philippi и соавт., 2002; C.H. Ko и C.K. Kong, 2001; Z. Tebb и J.D. Tobias, 2006). Метаболический ацидоз может развиваться через 1–3 нед после начала введения препарата или повышения дозы. Как правило, ацидоз не проявляется клинически и может обнаруживаться при лабораторном исследовании. Клинически выраженный ацидоз встречается редко и проявляется такими симптомами, как одышка (тахипноэ, гиперпноэ) или гипервентиляция [45, 46], раздражительность; при длительном сохранении метаболических нарушений они могут способствовать развитию нефролитиаза (H. Philippi и соавт., 2002). Нефролитиаз (склонность к образованию камней в почках) значительно менее характерен для сультиама, чем для топирамата или зонисамида.

Метаболический ацидоз с клиническими проявлениями может развиваться на фоне заболеваний или методов лечения, предрасполагающих к развитию ацидоза: инфекций, тяжелых респираторных заболеваний, заболеваний почек, диареи, хирургических вмешательств или после длительного эпилептического статуса у пациентов с предшествующими умеренно выраженными метаболическими нарушениями. Одновременный прием других ингибиторов карбоангидразы или кетогенная диета могут приводить к еще более выраженному снижению уровня бикарбоната. Ацидоз носит обратимый характер, и уровень бикарбоната возвращается к норме после отмены или снижения дозы препарата. Не рекомендуется сочетать в схеме лечения несколько – 2 или более – ингибиторов карбоангидразы одновременно. Иными словами, любые комбинации сультиама, топирамата, зонисамида, ацетазоламида при длительном приеме не рекомендованы, так как могут усиливать побочные эффекты, характерные для ингибиторов карбоангидразы. Также не рекомендована комбинация данных препаратов с кетогенной диетой [6, 7].

В литературе есть единичные упоминания возможности негативного влияния ингибиторов карбоангидразы (включая сультиам, зонисамид, топирамат) на метаболизм костной ткани с повышением риска развития остеопороза, в том числе у детей. В одном

из исследований было отмечено снижение уровня кальция в крови на фоне приема сультиама [13]. Вместе с тем влияние ингибиторов карбоангидраз на костную ткань следует рассматривать в свете общей связи эпилепсии с остеопорозом. В когортном исследовании у 6275 пациентов независимыми факторами риска развития остеопороза были как само развитие эпилепсии (+41 %), так и применение противосудорожных препаратов, независимо от их фермент-индуцирующей способности. Эти результаты свидетельствуют о том, что всем пациентам с эпилепсией следует проводить рутинный скрининг и профилактику остеопороза [34].

Сультиам не относится к препаратам с высоким риском развития аллергических реакций; тяжелые аллергические реакции для него не характерны. В литературе описан всего 1 случай системной аллергической реакции с эозинофилией – «лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами» (DRESS-синдром) [24].

Исследования показывают преимущество сультиама по переносимости по сравнению с некоторыми АЭП, включая фенитоин [38], карбамазепин [15] и леветирацетам [38].

По данным систематического обзора M.S. Campos и соавт. (2016), посвященного монотерапии различных форм эпилепсии, включая терапию фокальной эпилепсии у детей и взрослых (65 РКИ, 16 025 пациентов), сультиам (наряду с некоторыми другими АЭП) не отличался от карбамазепина по показателям эффективности, но имел преимущества по безопасности. Сультиам продемонстрировал высокий показатель приверженности терапии (60 %), характеризующий как переносимость, так и эффективность терапии, и уступал по этому параметру лишь ламотриджину [15].

Преимущества сультиама по переносимости подтверждены данными большого метаанализа. W. Cheng и соавт. (2022) опубликовали результаты метаанализа (включавшего 19 РКИ) и систематического обзора применения АЭП при ВЗЭ-ЦТС у детей. По сравнению с сультиамом прием леветирацетама был ассоциирован с более высокой вероятностью отмены АЭП из-за серьезных побочных эффектов (ОР 5,12; 95 % ДИ 1,19–22,01; $I^2 = 0$ %), более высоким риском развития любых побочных эффектов (ОР 5,12; 95 % ДИ 1,19–22,01) и прекращения терапии по любой причине (ОР 3,17; 95 % ДИ 1,36–10,11), хотя от этого не зависела частота достижения ремиссии (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,75–1,06). Таким образом, анализ показал, что при ВЗЭ-ЦТС при приеме сультиама отмена АЭП из-за серьезных побочных эффектов потребовалась в 5,12 раза реже, чем при лечении леветирацетамом. При прямом сравнении сультиама с леветирацетамом и опосредованном сравнении с карбамазепином, окскарбазепином и вальпроевой кислотой, при сопоставимом эффекте этих АЭП при ВЗЭ-ЦТС, сультиам отличался наименьшим числом побочных эффектов. На фоне терапии сультиамом вероятность нормализации ЭЭГ была значимо выше, чем при приеме плацебо (ОР 4,61; 95 % ДИ 2,12–10,01) [19].

Перспективы будущих исследований сультиама

Интересно отметить, что области применения сультиама в мире практически полностью повторяют классификационный список детских эпилепсий, связанных со сном (предложенный ILAE), при которых значимо чаще, чем в общей популяции, встречается синдром ночного обструктивного апноэ [41, 54]. В связи с этим, безусловно, интерес представляют будущие исследования применения сультиама с оценкой взаимного влияния апноэ и форм эпилепсии, связанных со сном. Второе возможное направление исследований сультиама – оценка когнитивных функций и поведения у детей с фокальной (особенно возрастзависимой) эпилепсией и СДВГ или иными поведенческими нарушениями (в частности, гиперактивностью и агрессивностью), где также существует много взаимных влияний и связей. Это направление особенно актуально в связи со сложностью подбора АЭП, который бы не вызывал ухудшения поведения или когнитивных функций у детей с эпилепсией и СДВГ или другими поведенческими нарушениями [66, 67].

Заключение

Таким образом, сультиам в мире рассматривается как препарат первого выбора (вне зависимости от гендерных различий) для лечения ВЗЭ-ЦТС (роландической эпилепсии). Сультиам высокоэффективен у пациентов детского возраста с эпилептическими энцефалопатиями, проявляющимися феноменом СВАС различной этиологии (включая генетические формы), в том числе при СЛК; при миоклонических приступах; при некоторых эпилептических энцефалопатиях (синдромах инфантильных эпилептических спазмов, Леннокса–Гасто, эпилепсии с миоклонически-атоническими приступами). Препарат также может быть эффективен у пациентов с фокальными эпилепсиями, в том числе резистентными к терапии. Лечение сультиамом сопряжено с низким риском отмены из-за плохой переносимости, и сультиам превосходит по этому показателю не только старые АЭП, но и такие новые препараты, как леветирацетам. Отдельной сферой терапевтического применения сультиама служат поведенческие (гиперкинетическое поведение, агрессивность) и когнитивные нарушения у пациентов с эпилепсией. Сультиам также может быть эффективен у пациентов с эпилепсией и ночным апноэ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Клинико-электроэнцефалографическая диагностика и терапия. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (руководство для врачей). М.: Русский печатный двор, 2023. С. 146–323.
   Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Clinical and electroencephalographic diagnostics and therapy. In: Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy (a guideline for doctors). Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. Pp. 146–323. (In Russ.)
2. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Новая классификация эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги (2022 г.): основные дефиниции и принципы; отличия от проекта классификации; комментарии и обсуждение. Вестник эпилептологии 2022:4–14.
   Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. New classification of epileptic syndromes of the International League Against Epilepsy (2022): Basic definitions and principles; differences from the draft classification; comments and discussion. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2022:4–14. (In Russ.)
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. и др. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: диагностические критерии, дифференциальный диагноз и подходы к терапии. М., 2005. 32 с.
   Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. et al. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep: Diagnostic criteria, differential diagnosis and approaches to therapy. Moscow, 2005. 32 p. (In Russ.)]
4. 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: A special form of epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2009;4(2):3–19. (In Russ.)
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Какаулина В.С., Бобылова М.Ю. Проект международной классификации эпилептических синдромов 2021 г. с обсуждением. М.: Русский печатный двор, 2022. 160 с.
   Muhin K.Yu., Pylaeva O.A., Kakaulina V.S., Bobylova M.Yu. International classification of epileptic syndromes 2021 and its discussion. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2022. 160 p. (In Russ.)
6. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Побочные эффекты антиэпилептической терапии: общие закономерности развития и принципы профилактики. В кн.: Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е изд-е. М.: Русский печатный двор, 2023. С. 540–596.
   Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Side effects of antiepileptic therapy: General principles and prevention algorithms. In: Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Guideline for doctors. 5th edn. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. Pp. 540–596. (In Russ.)
7. Пылаева О.А., Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Побочные эффекты антиэпилептической терапии. М.: Гранат, 2016. 232 с.
   Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S. Side effects of antiepileptic medication. Moscow: Granat, 2016. 232 p. (In Russ.)
8. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики и терапии. Том 1. М.: Русский печатный двор, 2023. 912 с.
   Epilepsy. Atlas of electroclinical diagnostics and therapy. Vol. 1. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2023. 912 p. (In Russ.)
9. Al Kaisi A.H., McGuire R.J. The effect of sulthiame on disturbed behaviour in mentally subnormal patients. Brit J Psychiatry 1974;124:45–9. DOI: 10.1192/bjp.124.1.45
10. Bast T., Völp A., Wolf C. et al. The influence of sulthiame on EEG in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). Epilepsia 2003;44:215–20.
11. Ben-Zeev B., Watemberg N., Lerman P. et al. Sulthiame in childhood epilepsy. Pediatr Int 2004;46(5):521–4.
12. Bonnet U. Carbonic anhydrase inhibitor sulthiame reduces intracellular pH and epileptiform activity of hippocampal CA3 neurons. Epilepsia 2002;43:469–74.
13. Borusiak P., Langer Th., Heruth M. et al. Antiepileptic drugs and bone metabolism in children: Data from 128 patients. J Child Neurol 2013;28(2):176–83.
14. Bradicich M., Siciliano M., Schiavi E. et al. ERS International Congress 2022: Highlights from the Sleep Disordered Breathing Assembly. ERJ Open Res 2023;9(2):00582–2022. DOI: 10.1183/23120541.00582-2022
15. Campos M.S., Ayres L.R., Morelo M.R. et al. Efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in patients with focal epilepsy: Systematic review and network meta-analyses. Pharmacotherapy 2016;36(12):1255–71. DOI: 10.1002/phar.1855
16. Caraballo R., Reyes G., Semprino M. et al. Use of sulthiame as add-on therapy in children with non-self-limited focal epilepsies of childhood. Epilepsy Behav 2023;143:109220. DOI: 10.1016/j.yebeh.2023.109220
17. Caraballo R.H., Flesler S., Reyes Valenzuela G. et al. Sulthiame add-on therapy in children with Lennox–Gastaut syndrome: A study of 44 patients. Seizure 2018;62:55–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.09.019
18. Caraballo R.H., Reyes Valenzuela G., Fortini S. et al. Use of sulthiame as add-on therapy in children with myoclonic atonic epilepsy: A study of 35 patients. Epilepsy Behav 2022;131(Pt A): 108702. DOI: 10.1016/j.yebeh.2022.108702
19. Cheng W., Yang Y., Chen Y. et al. Anti-seizure medication treatment of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol 2022;13:821639. DOI: 10.3389/fphar.2022.821639
20. Dao K., Thoueille P., Decosterd L.A. et al. Sultiame pharmacokinetic profile in plasma and erythrocytes after single oral doses: A pilot study in healthy volunteers. Pharmacol Res Perspect 2020;8(1):e00558. DOI: 10.1002/prp2.558
21. Davico C., Canavese C., Vittorini R. et al. Anticonvulsants for psychiatric disorders in children and adolescents: A systematic review of their efficacy. Front Psychiatry 2018;9:270.
22. Doose H., Baier W.K., Ernst J.-P. et al. Benign partial epilepsy – treatment with sulthiame. Develop Med Child Neurol 1988;30:683, 684. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1988.tb04809.x
23. Fejerman N., Caraballo R. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. UK: JL Eurotext, 2007. 266 p.
24. Fong Ch.Y., Hashim N., Gan Ch.S. et al. Sulthiame-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2016;20(6):957–61.
25. Gerstl L., Willimsky E., Remi C. et al. A systematic review of seizure-freedom rates in patients with benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes receiving antiepileptic drugs. Clin Neuropharmacol 2021;44(2):39–46. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000435
26. Gobbi G., Grosso S. Atypical benign partial epilepsy of childhood. In: Atlas of Epilepsies. London: Springer, 2010. Pp. 923–930.
27. Gorman K.M., Shahwan A. Sultiame revisited: Treatment of refractory absence seizures. Epileptic Disord 2016;18(3):329–33. DOI: 10.1684/epd.2016.0850
28. Guerrini R., Marini C. Epileptic encephalopathies. In: Epilepsy and Epileptic Seizures. Oxford: Oxford University Press, 2013. Pp. 177–185.
29. Guerrini R., Mari F., Auvin S., Dravet Ch. Myoclonic epilepsies in infancy and early childhood. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 6th edn. Paris: John Libbey Eurotext Ltd., 2019. Pp. 173–188.
30. Hadi D.A., Mohamed A.R., Rethanavelu K., Khoo T.B. Clonic seizures, continuous spikes-and-waves during slow sleep, choreo-

athetosis and response to sulthiame in a child with FRRS1L encephalopathy. Brain Dev 2022;44(1):44–9. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.08.006
31. Hedner J., Stenlof K., Zou D. et al. A randomized controlled clinical trial exploring safety and tolerability of sulthiame in sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2022;205(12):1461–9. DOI: 10.1164/rccm.202109-2043OC
32. Heger K., Skipsfjord J., Kiselev Y. et al. Changes in the use of antiseizure medications in children and adolescents in Norway, 2009–2018. Epilepsy Res 2022;181:106872. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106872
33. Hoff E., Strassberger C., Zou D. et al. Modification of endotypic traits in OSA by the carbonic anhydrase inhibitor sulthiame. Chest 2023:S0012-3692(23)05544-7.
34. Josephson C.B., Gonzalez-Izquierdo A., Denaxas S. et al. Independent associations of incident epilepsy and enzyme-inducing and non-enzyme-inducing antiseizure medications with the development of osteoporosis. JAMA Neurol 2023;80(8):843–50. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1580
35. Kanmaz S., Simsek E., Serin H.M. et al. Sulthiame add-on treatment in children with epileptic encephalopathy with status epilepticus: an efficacy analysis in etiologic subgroups. Neurol Sci 2021;42(1):183–91. DOI: 10.1007/s10072-020-04526-y
36. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H. et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). Epilepsia 2009;50(6):1517–24.
37. Leniger T., Wiemann M., Bingmann D. et al. Comorbidity between epilepsy and sleep disorders. Epilepsy Res 2020;90(3):171–7.
38. Milburn-McNulty P., Panebianco M., Marson A.G. Sulthiame monotherapy for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2021;9(9): CD010062. DOI: 10.1002/14651858.CD010062.pub3
39. Miranda M.J., Ahmad B.B. Treatment of rolandic epilepsy. Ugeskr Laeger 2017;179(48):V06170482.
40. Moffatt W.R., Siddiqui A.R., MacKay D.N. The use of sulthiame with disturbed mentally subnormal patients. Brit J Psychiatry 1970;117(541):673–8. DOI: 10.1192/bjp.117.541.673
41. Nobili L., de Weerd A., Rubboli G. et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: An EAN, ESRS and ILAE-Europe consensus review. Eur J Neurol 2021;28(1):15–32. DOI: 10.1111/ene.14468
42. Oguni H., Tanaka T., Hayashi K. et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. Neuropediatrics 2002;33:122–32.
43. Oguni H., Hayashi K., Imai K. et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood – nosology based on electrophysiologic and long-term follow up study of patients. Adv Neurol 2005;95:157–74.
44. Quade A., Thiel A., Kurth I. et al. Paroxysmal tonic upgaze: A heterogeneous clinical condition responsive to carbonic anhydrase inhibition. Eur J Paediatr Neurol 2020;25:181–6. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.11.002
45. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment. 2nd edn. Springer, 2010. Pp. 45–49; 325–335.
46. Panayiotopoulos C.P. Principles of therapy in the epilepsies. In: Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment. Springer, 2007. Pp. 155–184.
47. Patsalos P.N., St Louis E.K. Sulthiame. In: The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge: Cambridge University Press, 2018. Pp. 282–291.
48. Pereira-Nunes J., Sousa J.M., Fonseca J. et al. Successful treatment of a child with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep and *GRIN2A* variant using sulthiame. Cureus 2023;15(2):e34686. DOI: 10.7759/cureus.34686
49. Rahman S., Bibi S., Javed T. et al. Review: Therapeutic potential of carbonic anhydrase inhibitors. Pak J Pharm Sci 2019;32(2):709–20.
50. Ramantani G., Bolsterli B.K., Alber M. et al. Treatment of infantile spasm syndrome: update from the interdisciplinary guideline committee coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. Neuropediatrics 2022;53(6):389–401. DOI: 10.1055/a-1909-2977
51. Rating D., Wolf C., Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. Epilepsia 2000;41:1284–8.
52. Reimers A., Berg J.A., Burns M.L. et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: A practical approach to establish national guidelines. Drug Des Devel Ther 2018;12:271–80. DOI: 10.2147/DDDT.S154388
53. Riviello J.J. The Landau–Kleffner syndrome and epilepsy with continuous spike-waves during sleep. In: Pediatric Epilepsy. 4th edn. New York: Demos, 2017. Pp. 393–406.
54. Sivathamboo S., Myers K.A., Pattichis A. et al. Sleep and respiratory abnormalities in adults with developmental and epileptic encephalopathies using polysomnography and video-EEG monitoring. Epilepsia Open 2023;8(3):1157–68. DOI: 10.1002/epi4.12772.
55. Specchio N., Wirrell E.C., Scheffer I.E. et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. Epilepsia 2022;63(6):1398–442.
56. Steinhoff B., Bast T. Compendium Antiepileptic Drugs. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, 2017–2018.
57. Steinhoff B., Bast T. Compendium Antiepileptic Drugs. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Epileptologie, 2019–2020.
58. Stephani U. Typical semiology of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). Epileptic Disord 2000;2(Suppl 1):3, 4.
59. Stephani U., Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: The rolandic EEG trait-impact on cognition. Epilepsia 2006;47(Suppl 2):67–70. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00694.x
60. Swiderska N., Hawcutt D., Eaton V. et al. Sulthiame in refractory paediatric epilepsies: An experience of an "old" antiepileptic drug in a tertiary paediatric neurology unit. Seizure 2011;20:805–8. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.08.006
61. Tacke M., Borggraefe I., Gerstl L. et al. Effects of levetiracetam and sulthiame on EEG in benign epilepsy with centrotemporal spikes: A randomized controlled trial. Seizure 2018;56:115–20. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.01.015
62. Tan H.J., Singh J., Gupta R., de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014(9):CD006779. DOI: 10.1002/14651858.CD006779.pub2
63. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 5th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–275.
64. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. 6th edn. Paris: John Libbey Eurotext, 2019. Pp. 261–283.
65. Topcu Y., Kılıc B., Tekin H.G. et al. Effects of sulthiame on seizure frequency and EEG in children with electrical status epilepticus during slow sleep. Epilepsy Behav 2021;116:107793. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107793
66. Uliel-Sibony S., Chernuha V., Tokatly Latzer I., Leitner Y. Epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: An overview of etiology, prevalence, and treatment. Front Hum Neurosci 2023;17:1021605.
67. Verrotti A., Moavero R., Panzarino G. et al. The challenge of pharmacotherapy in children and adolescents with epilepsy-ADHD comorbidity. Clin Drug Investig 2018;38:1–8.
68. Wirrell E.C., Nabbout R., Scheffer I. et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes: Report of the ILAE Task Force on nosology and definitions. Epilepsia 2022;63(6):1333–48.

ORCID авторов / ORCID of authors
К.Ю. Мухин / K.Yu. Mukhin: https://orcid.org/0000-0001-8855-7740
О.А. Пылаева / O.A. Pylaeva: https://orcid.org/0000-0001-9050-2036
А.В. Маркин / A.V. Markin: https://orcid.org/0000-0001-9510-4918

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

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке ООО «Ринфарм». Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.
Funding. The publication was prepared with the financial support of the Rinfarm Company. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Статья поступила: 05.01.2024. **Принята к публикации:** 17.02.2024.
Article submitted: 05.01.2024. **Accepted for publication:** 17.02.2024.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY

ТОМ 19 / VOL. 19 1 2024

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-41-47

CC BY 4.0

Фармакорезистентная эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: клинический случай

М.С. Маслов

ГУЗ ТО «Тульская детская областная клиническая больница»; Россия, 300010 Тула, ул. Бондаренко, 39

Контакты: Максим Сергеевич Маслов *sir.mistermax@yandex.ru*

В статье представлен клинический случай эпилептической энцефалопатии с электрическим статусом медленного сна, на примере которого показана актуальность вопроса своевременной диагностики и назначения адекватной антиэпилептической терапии при данном синдроме. Подчеркнута роль регулярного электроэнцефалографического мониторирования сна с целью контроля эффективности проводимых терапевтических мероприятий, а также продемонстрированы основные трудности при установлении данного диагноза и выборе правильного антиэпилептического лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, продолженная эпилептиформная активность в медленном сне, видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование, электрический эпилептический статус медленного сна

Для цитирования: Маслов М.С. Фармакорезистентная эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):41–7. DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-41-47

Pharmacoresistant epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a clinical case

M.S. Maslov

Tula Children's Regional Clinical Hospital; 39 Bondarenko St., Tula 300010, Russia

Contacts: Maksim Sergeevich Maslov *sir.mistermax@yandex.ru*

The article presents a clinical case of epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep, the example of which shows the relevance of the issue of timely diagnosis and prescription of adequate anti-epileptic therapy in this syndrome. The role of regular electroencephalographic sleep monitoring in order to monitor the effectiveness of therapeutic measures is emphasized, and the main difficulties in making this diagnosis and choosing the correct anti-epileptic treatment are shown.

Keywords: epilepsy, epileptic encephalopathy, continued epileptiform activity of slow sleep, video electroencephalographic monitoring, electrical status epilepticus during slow-wave sleep

For citation: Maslov M.S. Pharmacoresistant epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a clinical case. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):41–7. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-41-47

В последнее время достаточно большое внимание стало уделяться случаям эпилептических энцефалопатий детского возраста – спектру эпилептических синдромов, облигатными признаками которых являются не только эпилептические приступы, но и когнитивные и поведенческие нарушения различной степени выраженности, обусловленные длительным и почти постоянным персистированием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), приводящей к разрыву нейрональных связей и негативно

сказывающейся на психических функциях ребенка, что неоднократно подтверждалось в целом ряде исследований. Особое влияние на становление психических функций ребенка имеет феномен продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна (ПЭМС; по классификации ILAE 2022 г. – феномен спайк-волновой активации во сне (СВАС)) – неспецифический ЭЭГ-паттерн, заключающийся в длительном и почти постоянном присутствии диффузной эпилептиформной активности на ЭЭГ, морфологически представленной разрядами комплексов острая–медленная волна, идентичными доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД). Эти графоэлементы представляют собой 3-фазный электрический диполь с периодом острой волны >70 мс с последующей медленной волной и постоянной активизацией во сне [1]. В настоящее время большинство исследователей придерживаются точки зрения, что эпилептиформная активность по типу ДЭПД является отражением «врожденного нарушения процессов созревания головного мозга»; установлено, что данный паттерн встречается не только у детей с эпилепсией, он может регистрироваться и у пациентов с различными нервно-психическими заболеваниями: детским церебральным параличом, аутизмом, тиками, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью и пр., а также у неврологически и психически здоровых детей [5]. Обращает на себя внимание высокая чувствительность данного паттерна к состоянию сна, во время которого происходит увеличение представленности эпилептиформных разрядов на ЭЭГ, нередко с явлением диффузного распространения эпилептиформной активности по всем отведениям конвекситальной поверхности мозга и формированием феномена вторичной билатеральной синхронизации (феномен Тюкель–Джаспера).

В настоящее время выделяются следующие ПЭМС-ассоциированные эпилептические синдромы: приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау–Клеффнера), атипичная доброкачественная детская фокальная эпилепсия (синдром псевдо-Леннокса), эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна (ЭЭСМ) (ESES-синдром) [4]. Дискутабельным остается включение в данный список атипичных форм доброкачественной фокальной детской эпилепсии с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия), а также синдромов выраженных когнитивных нарушений, ассоциированных с феноменом ПЭМС (когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и ее разновидности). Каждый из синдромов имеет полиморфную клиническую картину, но облигатным признаком являются когнитивные нарушения различной степени выраженности, четко коррелирующие с наличием ПЭМС на ЭЭГ, возрастом ее появления и индексом. Факт влияния ПЭМС на психические функции подтверждается положительным эффектом на когнитивные функции правильно подобранного антиэпилептического препарата (АЭП) для купирования эпилептиформной активности, а также частичным восстановлением утраченных психических функций с исчезновением ПЭМС в пубертате.

Продолженная эпилептиформная активность в фазу медленного сна – возрастзависимый ЭЭГ-паттерн, встречающийся исключительно в детском возрасте и исчезающий при достижении пубертатного периода.

Эпилептическая энцефалопатия с ЭЭСМ – разновидность эпилептической энцефалопатии детского возраста, по классификации ILAE 2022 г. относящаяся к группе энцефалопатий развития и/или эпилептических со спайк-волновой активацией во сне, дебютирующая в возрастном диапазоне от 2 мес до 12 лет (средний возраст пика заболеваемости варьирует от 4 до 6 лет), основными проявлениями которой являются прогрессирующие психические нарушения (в первую очередь когнитивные и поведенческие), сопряженные с феноменом ПЭМС на ЭЭГ и нечастыми эпилептическими приступами, приуроченными к состоянию сна. Не менее чем в 1/3 случаев эпилептические приступы могут не отмечаться либо очень редки и незаметны для окружающих [2]. В настоящее время принято выделять 2 варианта ESES-синдрома: идиопатический и структурный (симптоматический); при структурном варианте отмечаются последствия перинатального поражения центральной нервной системы, различные мальформации вещества головного мозга, последствия перенесенных нейроинфекций в раннем детском возрасте. Стоит обратить внимание на то, что структурные формы ESES-синдрома правильнее рассматривать в контексте «двойной патологии» – сочетания органического поражения головного мозга с идиопатической фокальной эпилепсией с ДЭПД [3]. При дебюте болезни с эпилептических приступов продолженная эпилептиформная активность во сне обычно присоединяется через 1–3 года после дебюта, и ее присоединение знаменует собой активный период заболевания. В 7 % случаев синдром может дебютировать с фебрильных приступов. Когнитивные и психические нарушения могут достигать настолько выраженной степени, что приводят к значительным трудностям в обучении, социализации ребенка, вплоть до инвалидизации. ESES-синдром возрастзависимый – в 100 % случаев ПЭМС и эпилептические приступы исчезают при достижении пубертатного периода, однако восстановление когнитивных функций обычно неполное, что создает значительные трудности в дальнейшей жизни пациентов. Основным методом диагностики синдрома является проведение длительного видеоэлектроэнцефалографического

мониторирования (ВЭМ) сна, которое позволяет оценить биоэлектрическую активность мозга, обнаружить эпилептиформную активность и феномен ПЭМС, а также оценить эффективность проводимого антиэпилептического лечения. Методы нейровизуализации (преимущественно магнитно-резонансная томография, изредка рентгеновская компьютерная томография) вторичны, так как направлены в основном на исключение органической патологии головного мозга, которая может утяжелять течение энцефалопатии или влиять на определенные звенья патогенеза синдрома (например, поражения таламуса кистозного либо постгеморрагического генеза, принимающего непосредственное участие в формировании феномена вторичной билатеральной синхронизации) [6].

Основным подходом к терапии ESES-синдрома является уменьшение индекса и, по возможности, купирование продолженной эпилептиформной активности. Эпилептические приступы обычно хорошо поддаются монотерапии, однако эффективность АЭП при ПЭМС крайне вариабельна, как в моно-, так и в политерапии, независимо от этиологии (идиопатический или структурный вариант эпилептического синдрома). Прогноз при данном заболевании стоит оценивать по степени купирования приступов и ПЭМС, а также выраженности когнитивных нарушений. Если в отношении приступов прогноз всегда благоприятный, то в отношении ПЭМС чаще всего отмечаются 2 прогностических варианта: полное купирование паттерна по достижении пубертатного периода либо трансформация в региональную или мультирегиональную эпилептиформную активность [2]. Вопрос о степени восстановления когнитивных функций остается открытым. Подавляющее большинство авторов констатируют значительные нарушения когнитивных функций и поведения у больных с ЭЭСМ даже спустя многие годы после исчезновения феномена ПЭМС на ЭЭГ [7].

Ниже приведено клиническое наблюдение пациентки с ESES-синдромом, характеризующимся выраженной фармакорезистентностью не только по отношению к ПЭМС, но и к сопутствующим эпилептическим приступам.

Клинический случай

Пациентка А., *6 лет. Жалобы на полиморфные эпилептические приступы (фокальные версивные, билатеральные судорожные), заторможенность, неустойчивость внимания, умеренное когнитивное снижение.*

Анамнез жизни: ребенок от 5-й беременности (от 2-й беременности родилась девочка, 13 лет, здорова), протекавшей на фоне угрозы прерывания, отеков, анемии; от 2-х родов путем планового кесарева сечения (рубец на матке). Масса тела при рождении – 3000 г, оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. После рождения переведена в отделение патологии новорожденных, где получала лечение по поводу перинатального поражения центральной нервной системы. Раннее психомоторное развитие соответствовало норме.

Анамнез заболевания: в возрасте 2 лет на фоне лихорадки, вызванной острой респираторной вирусной инфекцией (39,9 °С), возник приступ в виде адверсии головы с отрешенным взглядом, длительностью до 1 мин. Обследование не проводилось, за специализированной помощью не обращались. Через 1,5 года, в декабре 2020 г., на фоне острой респираторной вирусной инфекции без лихорадки, утром при пробуждении возник приступ: адверсия головы влево с последующим присоединением тонико-клонических судорог в конечностях, длительность приступа около 15 мин. В стационаре областной детской больницы проведено электроэнцефалографическое исследование, на ЭЭГ обнаружена эпилептиформная активность в виде частых разрядов комплексов острая–медленная волна в центрально-теменно-затылочных областях с распространением в лобные отделы. Магнитно-резонансная томография головного мозга показала наличие глиозных изменений в лобных долях, а также постгеморрагическую кисту таламуса справа (по данному поводу пациентка была проконсультирована нейрохирургом, оперативное лечение показано не было) (рис. 1, 2).

Ребенку был установлен диагноз криптогенной фокальной эпилепсии с вторично-генерализованными при-

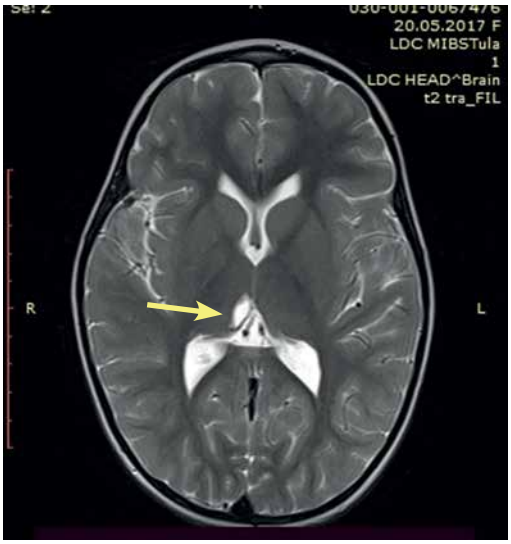


Рис. 1. *Пациентка А., 6 лет. Диагноз: эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, структурный вариант. Магнитно-резонансная томография головного мозга, мощность 1,5 Т, аксиальный срез. На уровне правого таламуса визуализируется кистозное образование 15 × 7 мм (указано стрелкой)*

Fig. 1. *Patient A., 6 years old. Diagnosis: epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep, structural variant. A 1.5 T magnetic resonance image of the brain, axial view. A 15 × 7 mm cyst (arrow) is visualized at the level of the right thalamus*

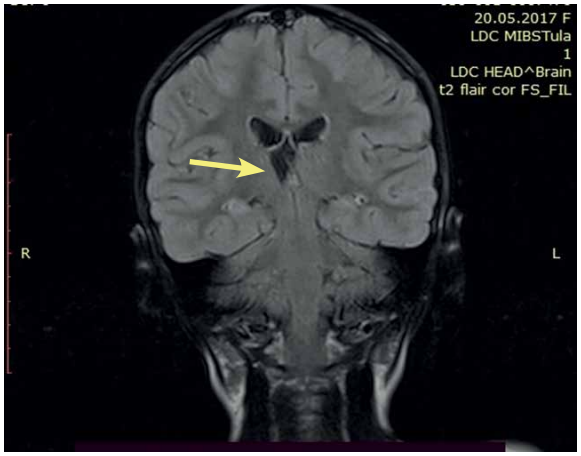


Рис. 2. *Пациентка А., 6 лет. Диагноз: эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, структурный вариант. Магнитно-резонансная томография головного мозга, мощность 1,5 Т, коронарный срез. Киста правого таламуса 15 × 7 мм (указана стрелкой)*

Fig. 2. *Patient A., 6 years old. Diagnosis: epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep, structural variant. A 1.5 T magnetic resonance image of the brain, coronal view. A 15 × 7 mm cyst of the right thalamus (arrow)*

ступами, назначен препарат вальпроевой кислоты в форме сиропа с дальнейшим переходом на вальпроат в микрогранулах в дозе 750 мг/сут. Приступы не купировались, в связи с чем ребенок был переведен на ламотриджин 150 мг/сут в комбинации с этосуксимидом 750 мг/сут.

Через 6 мес после установления диагноза проведено ВЭМ сна – регистрировалась эпилептиформная активность суммарным индексом во время сна 30–40 %, на отдельных эпохах записи – до 70 %. В течение года отмечались приступы, преимущественно ночные и при пробуждении, в виде адверсии головы влево, девиации глаз влево и тонико-клонических судорог в нижних конечностях, длительностью до 15 мин; также родители отмечали появление нарушений поведения в виде повышенной эмоциональной возбудимости, неусидчивости, невнимательности, появление нечеткости в речи, а также заторможенности.

В декабре 2021 г. выполнено рутинное электроэнцефалографическое исследование – регистрировались частые эпилептиформные комплексы острая–медленная волна в центрально-теменно-затылочных областях с распространением в лобные отделы, местами продолженные (до 7 с), клинически проявлявшиеся подергиванием конечностей; морфология комплексов соответствовала ДЭПД. Увеличена доза ламотриджина до 300 мг/сут – на этом фоне приступы стали ежедневными, до 3 раз в сутки, длительностью 2–4 мин. Приступы купировались введением реланиума.

В феврале 2022 г. после длительной серии приступов (7 эпизодов) отмечался постприступный левосторонний гемипарез Тодда. Проведена замена ламотриджина на сультиам; в марте 2022 г. ребенок принимал сультиам 100 мг/сут, ламотриджин 200 мг/сут, этосуксимид 750 мг/сут. ВЭМ сна в марте 2022 г.: регистрируется выраженная эпилептиформная активность в виде частых длительных билатеральных разрядов ДЭПД-активности с амплитудным преобладанием в теменно-затылочно-височных областях головного мозга; по мере углубления сна отмечается нарастание индекса до 80–90 %, на отдельных эпохах – до 100 % (феномен ПЭМС). На фоне введения сультиама отмечалось урежение частоты приступов, наблюдалось появление приступов в виде эпизодов фиксации взора, тремора рук (преимущественно на фоне эмоционального возбуждения), а также вздрагиваний во сне. ЭЭГ в июне 2022 г.: зарегистрирован приступ в виде фиксации взора в сочетании с двусторонними судорожными подергиваниями, на ЭЭГ сопровождавшийся появлением вторичной билатерально-синхронной активности острая–медленная волна частотой 2,5–3,0 Гц.

С лета 2022 г. появились психомоторные пароксизмы в виде возбуждения (ребенок подбегает и говорит, что ее «всю трясет»; изменение мимики) длительностью до 5 мин. Тогда же пациентка была консультирована неврологом федеральной клиники, установлен диагноз эпилептической энцефалопатии с феноменом ПЭМС, рекомендовано введение в терапию клобазама с отменой этосуксимида. На фоне попытки отмены этосуксимида отмечался ознобоподобный тремор, вследствие чего проведен возврат к прежней дозе препарата. При попытке отмены клобазама появились и участились приступы в виде закатывания глаз с замиранием длительностью 2–5 с до 4–5 раз в день. ВЭМ дневного сна в ноябре 2022 г.: одиночные и сгруппированные дифазные острые волны, разряды комплексов острая–медленная волна, пик–медленная волна, полипик–медленная волна в центрально-теменных и височных отведениях, больше справа, с распространением в лобные и затылочные области обеих гемисфер мозга, индексом до 80–90 % (рис. 3). В связи с неэффективностью базовых АЭП принято решение о проведении пульстерапии глюкокортикостероидами (метилпреднизолон).

На момент проведения пульстерапии (январь 2023 г.) пациентка принимала сультиам 200 мг/сут, этосуксимид 750 мг/сут, клобазам 20 мг/сут; сохранялись приступы в виде закатывания глаз с нарушением сознания, фиксацией взора до 1 раза в 2–3 дня. На фоне проведенной пульстерапии метидпреднизолоном существенного эффекта получено не было.

Проведено генетическое исследование ребенка (полноэкзомное секвенирование) – обнаружена гетерозиготная мутация в гене SCN8A. В феврале 2023 г. пациентка повторно консультирована эпилептологом федеральной клиники, диагноз был изменен на атипичную фокальную

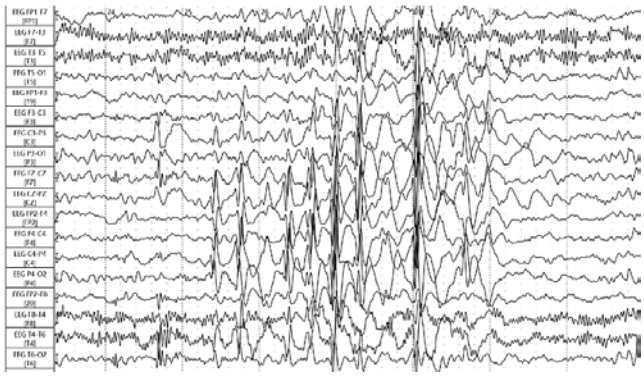


Рис. 3. *Пациентка А., 6 лет. Диагноз: эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, структурный вариант. Видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование сна, фаза бодрствования. На фоне нерезкого замедления корковой ритмики в правой центрально-теменной области с распространением по отведениям правой гемисферы мозга и с дальнейшим диффузным распространением по механизму вторичной билатеральной синхронизации регистрируется региональная эпилептиформная активность типа острая волна–медленная волна, пик–медленная волна, большинство комплексов по морфологии соответствуют доброкачественным эпилептиформным паттернам детства*

Fig. 3. *Patient A., 6 years old. Diagnosis: epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep, structural variant. Video-electroencephalography monitoring during wakefulness. Mild slowing of cortical rhythmics in the right centroparietal region spreading along the leads from the right hemisphere with further diffuse spread via secondary bilateral synchronization; regional epileptiform activity represented by sharp-and-slow-wave and peak-and-slow-wave discharges matching benign epileptiform discharges of childhood*

эпилепсию детства (синдром псевдо-Леннокса), рекомендована отмена этосуксимида с постепенным переходом на вальпроат в микрогранулах. При попытке отмены этосуксимида и назначения вальпроата отмечалось резкое ухудшение состояния в виде серии приступов с закатыванием глаз, клоническими подергиваниями конечностей в течение нескольких дней подряд. В связи с невозможностью отмены этосуксимида был проведен возврат к прежней дозе (750 мг/сут), а также увеличена доза сультиама (250 мг/сут) – серийные приступы были купированы. На фоне вновь измененной терапии отмечались приступы в виде закатывания глаз с непродолжительной фиксацией взора и нарушением четкости речи до 8–10 с от 6 до 16 приступов в день. Неврологом-эпилептологом региональной больницы было рекомендовано введение в терапию руфинамида с отменой клобазама. ВЭМ сна в мае 2023 г.: диффузная эпилептиформная активность в виде комплексов ДЭПД индексом 80–90 %. В связи с сохраняющимся высоким индексом эпилептиформной активности было принято решение заменить руфинамид на зонисамид.

На момент последней консультации ребенок принимал зонисамид 150 мг/сут, этосуксимид 750 мг/сут, сультиам 250 мг/сут. На фоне данной терапии дневные приступы полностью купировались, сохранялись единичные ночные подергивания конечностями. ВЭМ сна в июле 2023 г.: отмечается мультирегиональная эпилептиформ-

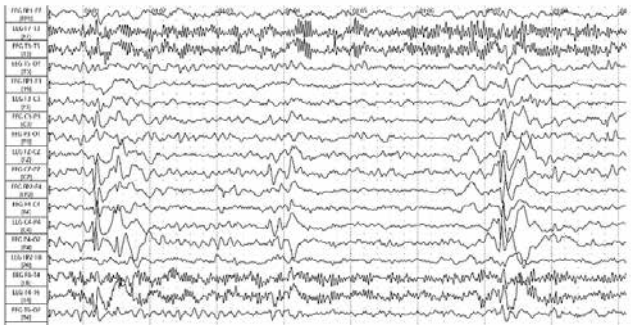


Рис. 4. *Пациентка А., 6 лет. Диагноз: эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, структурный вариант. Рутинная электроэнцефалография. Нерезкое замедление фоновой активности. Регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде одиночных и сгруппированных разрядов комплексов острая волна–медленная волна, пик–медленная волна в правой центрально-теменной области с распространением в правые лобную, затылочную и височную области, морфология комплексов соответствует доброкачественным эпилептиформным паттернам детства*

Fig. 4. *Patient A., 6 years old. Diagnosis: epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep, structural variant. Routine electroencephalography. Mild slowing of background activity. Regional epileptiform activity represented by single and grouped sharp-and-slow-wave and peak-and-slow-wave discharges originating from the right centroparietal region spreading to the right frontal, occipital, and temporal regions. This activity is considered as benign epileptiform discharges of childhood*

Рис. 5. *Пациентка А., 6 лет. Диагноз: эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, структурный вариант. Видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование сна, I стадия фазы медленного сна. На данном фрагменте отмечается феномен вторичной билатеральной синхронизации с фокальным началом в правой центрально-теменно-затылочной области. Индекс представленности эпилептиформной активности 60–70 %. Обращает на себя внимание асинхрония разрядов между правой и левой гемисферами мозга, нередко встречающаяся при продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна*

Fig. 5. *Patient A., 6 years old. Diagnosis: epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep, structural variant. Video-electroencephalography monitoring during the first stage of slow sleep. The fragment shows secondary bilateral synchronization with a focus located in the right central parietooccipital region. The index of epileptiform activity is 60–70 %. Asynchronous discharges from the right and left hemispheres, which is typical of prolonged epileptiform activity during slow sleep*

Рис. 6. *Пациентка А., 6 лет. Диагноз: эпилептическая энцефалопатия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна, структурный вариант. Видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование сна, II стадия фазы медленного сна. Феномен продолженной эпилептиформной активности в фазу медленного сна (индекс эпилептиформной активности >80 %). В структуре диффузной эпилептиформной активности прослеживается фокальный компонент в правой центрально-теменной области, а также обращает на себя внимание асинхрония разрядов как между полушариями, так и в пределах каждой гемисферы*

Fig. 6. *Patient A., 6 years old. Diagnosis: epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep, structural variant. Video-electroencephalography monitoring during the second stage of slow sleep. Prolonged epileptiform activity during slow sleep (epileptiform activity index >80 %). There is a focal component in the right centroparietal region within the structure of diffuse epileptiform activity. Asynchronous discharges from the two hemispheres, as well as within one hemisphere*

ная активность в виде ДЭПД в правой и левой центрально-теменно-височной областях, преимущественно независимо друг от друга, с явлениями вторичной билатеральной синхронизации, преимущественно из очага в правой гемисфере головного мозга, индекс эпилептиформной активности медленноволнового сна 60–70 %, на отдельных эпохах – до 90–100 % (рис. 4–6).

Неврологический статус: у пациентки отмечаются диффузная мышечная гипотония, нерезко выраженная брадикинезия. Нейропсихологическое исследование выявило задержанный тип развития высших психических функций с преобладанием недоразвития регуляторного и эмоционально-волевого компонентов, уровень интеллектуального развития был ниже условной возрастной нормы. На основании анамнеза, характера эпилептических нарушений, изменений на ЭЭГ, данных нейровизуализации (постгеморрагическая киста таламуса), а также выраженной фармакорезистентности был установлен диагноз: эпилептическая энцефалопатия с ЭЭСМ, структурный вариант.

На данном клиническом примере наглядно показано, с какими сложностями можно столкнуться при диагностике ESES-синдрома. Нетипичное начало, обилие полиморфных приступов, сменявших друг друга с течением заболевания и изменением терапии, нерезкая выраженность психических нарушений, продолженная диффузная эпилептиформная активность типа ДЭПД схожи с симптомами синдрома псевдо-Леннокса. Однако резистентность ПЭМС, ее длительное персистирование (более года), сохраняющийся высокий индекс эпилептиформной активности при отсутствии приступов, наличие органического поражения таламуса явились ключевыми критериями установления диагноза ESES-синдрома. К сожалению, в связи с некорректной интерпретацией диагноза, запоздалой возможностью проведения необходимого исследования (мониторирование ЭЭГ сна), нерегулярным ЭЭГ-контролем эффективности лечения в приведенном примере имела место полипрагмазия, вероятно, явившаяся одним из главных факторов в формировании фармакорезистентности, а также назначения АЭП, не являющихся базовыми в терапии эпилептической энцефалопатии с ЭЭСМ (как и синдрома псевдо-Леннокса): ламотриджина, руфинамида, зонисамида. Обращает на себя внимание игнорирование в данном клиническом случае использования таких препаратов, как леветирацетам и топирамат, которые показывают достаточную эффективность у детей с ЭЭСМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ермоленко Н.А., Бучнева И.А., Захарова Е.И. Клинико-нейрофизиологические особенности эпилептических синдромов, ассоциированных с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;(1):9–12. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1S-9-12
Ermolenko N.A., Buchneva I.A., Zakharova E.I. et al. Clinical and neurophysiological characteristics of epileptic syndromes associated with benign epileptiform discharges of childhood. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2014;(1):9–12. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2014-1S-9-12
2. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Макиевская Е.Р. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна с фокусом на электроэнцефалографические критерии. Русский журнал детской неврологии 2017;12(1):21–35. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-21-35
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Makievskaya E.R. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep with a focus on electroencephalographic criteria. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(1):21–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-21-35
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд., 2011. С. 366–389.
Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis LTD, 2011. Pp. 366–389. (In Russ.)
4. Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии с электрическим эпилептическим статусом медленноволнового сна (ESES):

диагностика и фармакотерапия. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(1):63–71.
Kholin A.A. Epileptic encephalopathies with electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES): diagnosis and pharmacotherapy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2018;10(1):63–71. (In Russ.)
5. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. Epileptic Disord 2000;2(1):45–9.
6. Sanchez-Fernandez I., Takeoka M., Tas E. et al. Early thalamic lesions in patients with sleep-potentiated epileptiform activity. Neurology 2012;78(22):1721–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182582ff8
7. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau–Kleffner syndrome. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 5th edn. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 255–275.

ORCID автора / ORCID of author
М.С. Маслов / M.S. Maslov: https://orcid.org/0009-0009-9061-5319

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 пациентки подписали информированное согласие на исследование и публикацию ее данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patient signed informed consent for the study and publication of her data.

Статья поступила: 03.11.2023. **Принята к публикации:** 15.01.2024.
Article submitted: 03.11.2023. **Accepted for publication:** 15.01.2024.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 19 / VOL. 19 1 2024
DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-48-53
CC BY 4.0

Эпилепсия и врожденный церебральный паралич: параллели между локализацией аномалий генома и клиническими проявлениями

П.Л. Соколов[1], Н.В. Чебаненко[2], Ю.А. Федотова[2], Д.М. Медная[3]

[1]ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Наталья Владимировна Чебаненко *nataqwe@yandex.ru;* Павел Леонидович Соколов *psok.sci@gmail.com*

Прогресс в молекулярной генетике постепенно приводит к кардинальному пересмотру представлений о природе не только признанных генетически детерминированных заболеваний, но и тех, генетическая природа которых до недавнего времени лишь предполагалась. Все больше информации появляется о полигенных и/или мультифакториальных болезнях. П.Л. Соколовым и Н.В. Чебаненко в 2022 г. были предложены концепция нейротропного генома и классификация генов по «зонам их ответственности» – точкам приложения детерминантной активности. Постепенно накапливается объем материала о зависимости патологического фенотипа (клинических проявлений наследственного заболевания) от характера мутации и локализации ее на протяжении гена.
В настоящей статье на примере синдрома Вольфа–Хиршхорна рассмотрены варианты зависимости фенотипа (клинической картины) от локализации аномалии генома. Приведен случай из практики авторов с доминированием в клинической картине заболевания эпилепсии и церебрального паралича, проанализирован фенотип в соответствии с характером и локализацией выявленной генетической аномалии. Авторы высказывают предположение о зависимости между характером и локализацией аномалий генома и особенностями фенотипа заболевания.

Ключевые слова: эпилепсия, церебральный паралич, синдром Вольфа–Хиршхорна, делеция хромосомы 4p, *PIGG, CPLX1, CTBP1, LETM1*

Для цитирования: Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Федотова Ю.А., Медная Д.М. Эпилепсия и врожденный церебральный паралич: параллели между локализацией аномалий генома и клиническими проявлениями. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):48–53. DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-48-53

Epilepsy and congenital cerebral palsy: Parallels between the location of genome anomalies and clinical manifestations

P.L. Sokolov[1], N.V. Chebanenko[2], Yu.A. Fedotova[2], D.M. Mednaya[3]

[1]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;
[2]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;
[3]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Natalya Vladimirovna Chebanenko *nataqwe@yandex.ru;* Pavel Leonidovich Sokolov *psok.sci@gmail.com*

Progress in molecular genetics is gradually leading to a radical revision of the understanding of the nature of not only recognized genetically determined diseases, but also those whose genetic nature has only been assumed. More and more information is emerging about polygenic and/or multifactorial diseases. The authors P.L. Sokolov and N.V. Chebanenko in 2022 proposed the concept of a neurotropic genome and the classification of genes, according to their "areas of responsibility" –

points of application of determinant activity. There is a growing number of scientific works on the dependence of the pathological phenotype on the nature of the mutation and its localization along the gene.
In this article, using the example of Wolf–Hirschhorn syndrome, variants of the dependence of the phenotype on the location of the genome abnormality are considered. A case of a disease from the authors' practice, in which epilepsy and cerebral palsy predominate, is presented; the phenotype is analyzed with the nature and location of the identified genetic anomaly. The authors make assumption about the connection between the nature and location of the genome anomaly and the characteristics of the phenotype.

Keywords: epilepsy, cerebral palsy, Wolf–Hirshhorn syndrome, deletion of chromosome 4p, *PIGG, CPLX1, CTBP1, LETM1*

For citation: Sokolov P.L., Chebanenko N.V., Fedotova Yu.A., Mednaya D.M. Epilepsy and congenital cerebral palsy: Parallels between the location of genome anomalies and clinical manifestations. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):48–53. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-48-53

Прогресс в молекулярной генетике постепенно приводит к кардинальному пересмотру представлений о природе не только признанных генетически детерминированных заболеваний, но и тех, генетическая природа которых до недавнего времени лишь предполагалась. Появляется все больше информации о полигенных и/или мультифакториальных болезнях. П.Л. Соколовым и Н.В. Чебаненко в 2022 г. были предложены концепция нейротропного генома и классификация генов по «зонам их ответственности» – точкам приложения детерминантной активности [4, 6]. Постепенно накапливается объем материала о зависимости патологического фенотипа (клинических проявлений наследственного заболевания), особенностей течения эпилепсии от характера мутации и локализации ее на протяжении гена [1, 5, 16].

Одним из наиболее распространенных заболеваний, привлекших пристальное внимание ученых в последние годы, является синдром Вольфа–Хиршхорна (СВХ) – редкая врожденная патология, характеризующаяся умственной отсталостью, судорогами, специфическими деформациями лица (внешний вид по типу «шлема греческого воина»), множественными врожденными аномалиями [20]. При этом практически каждый пациент с СВХ страдает судорожными приступами, дебютирующими в подавляющем большинстве случаев в первые 3 года жизни, чаще – на фоне лихорадки [3]. Отмечаются генерализованные тонико-клонические приступы, тонические спазмы, сложные фокальные приступы и клонические приступы. В половине случаев встречается эпилептический статус гемиклонических/генерализованных клонических или тонико-клонических приступов [3].

Описанный фенотип возникает чаще всего в результате терминальной делеции короткого плеча 4-й хромосомы. Размеры делеции и ассоциированная потеря конкретного генетического материала проявляются различным сочетанием и выраженностью указанных выше фенотипических проявлений, присущих СВХ [26].

Кроме частичной делеции, причиной развития синдрома могут быть сложные хромосомные перестройки, такие как транслокации или кольцевые хромосомы. Несбалансированные транслокации могут возникать *de novo* или наследоваться от родителей со сбалансированной перестройкой.

Наиболее часто наблюдаемыми транслокациями являются:

1) включающие перегруппировку t(4p; 8p), но t(4p; 7p), t(4p; 11p), t(4p; 20q), t(4p; 21q) и t(4p; 12p);
2) инвертированные дупликации, связанные с терминальными делециями на том же 4p-плече или 3 [12].

В настоящее время установлено несколько механизмов формирования делеций 4p16.3 и несколько критических областей, ответственных за фенотипические проявления у пациентов [7].

В ходе многочисленных исследований сопоставлялись совокупности патологических проявлений заболевания и размеры делеции у разных пациентов, в результате чего был выявлен и предложен в качестве причинного гена развития судорог *LETM1*. Было установлено, что *LETM1* функционирует как регулятор митохондриальных ионных каналов. Наличие 2 предполагаемых сайтов связывания Ca^{2+} на *LETM1* позволяет предположить, что нарушение митохондриального Ca^{2+}-гомеостаза из-за недостатка *LETM1* связано с развитием судорог [19].

D. Jiang и соавт. из Медицинского института Говарда Хьюза в 2013 г. продемонстрировали снижение поглощения Ca^{2+} митохондриями при низком уровне цитокинов у мышей с дефицитом *LETM1*, тем самым доказав, что делеция *LETM1* снижает способность митохондрий генерировать АТФ, нарушает раннее эмбриональное развитие, изменяет метаболизм глюкозы и тем самым повышает восприимчивость к судорогам [17].

Однако с ростом объема данных и совершенствованием методов анализа генома стало ясно, что делеция гена *LETM1* не является единственным условием развития судорог при СВХ [22]. В 2023 г. в журнале «Медицинская генетика» [2] были опубликованы результаты анализа группы пациентов с СВХ. В ходе исследования были выявлены лица с наличием эпи-

лептических приступов при сохранном гене *LETM1*, но с делецией иного участка 4-й хромосомы размером 197 кбит, включающей 2 гена и 1 псевдоген: *ZNF721*, кодирующий белок неизвестной функции, *PIGG* и *ABCA11P*, псевдоген с последовательностью, сходной с АТФ-связывающей кассетой. Особый интерес вызвало выпадение гена *PIGG,* кодирующего трансферазу 2 этаноламинфосфата (EtNP), участвующую в биосинтезе якоря фосфатидилинозитолгликанов класса G, служащего для прикрепления белков с различными сигнальными и внеклеточными функциями к внешнему листку плазматической мембраны [11]. Также указывалось на особую роль, которую играют GPI-заякоренные белки (GPI-APs) в процессе нейроонтогенеза при поражении *PIGG* [24]. При этом удаление 1 копии *PIGG* в случаях СВХ всегда происходит в контексте делеции других концевых генов 4p; следовательно, весьма вероятно, что проявление судорог является следствием потери не одного конкретного гена, а нескольких с эффектом взаимной синергии [27].

В качестве еще одного причинно-значимого гена в развитии эпилепсии при СВХ рассматривался *CPLX1*, делеция которого отмечалась у нескольких пациентов [28]. Основным направлением патогенеза в данном случае является нарушение синтеза комплексина 1. Комплексины представляют собой растворимые пресинаптические белки, которые стабилизируют образование комплекса SNARE, конкурируя с α-SNAP и ингибируя спонтанный SNARE-опосредованный экзоцитоз синаптических пузырьков, и облегчают Ca^{2+}-зависимое слияние пузырьков, что является важной составляющей процесса высвобождения нейротрансмиттеров при синаптической передаче. Нарушение же регуляции высвобождения нейромедиаторов является одним из патогенетических механизмов формирования судорожных приступов [23, 25]. И, наконец, проведенное в последние годы исследование участия генов *PIGG, CPLX1, CTBP1, LETM1* в патогенезе судорог при СВХ показало их синергическое, комплексное влияние на баланс активности в нейронах [10, 18].

Приводим клинический случая наблюдаемого нами пациента с СВХ.

Клинический случай

Мальчик в возрасте 2 лет 5 мес. Ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х родов на 39-й неделе путем экстренного кесарева сечения

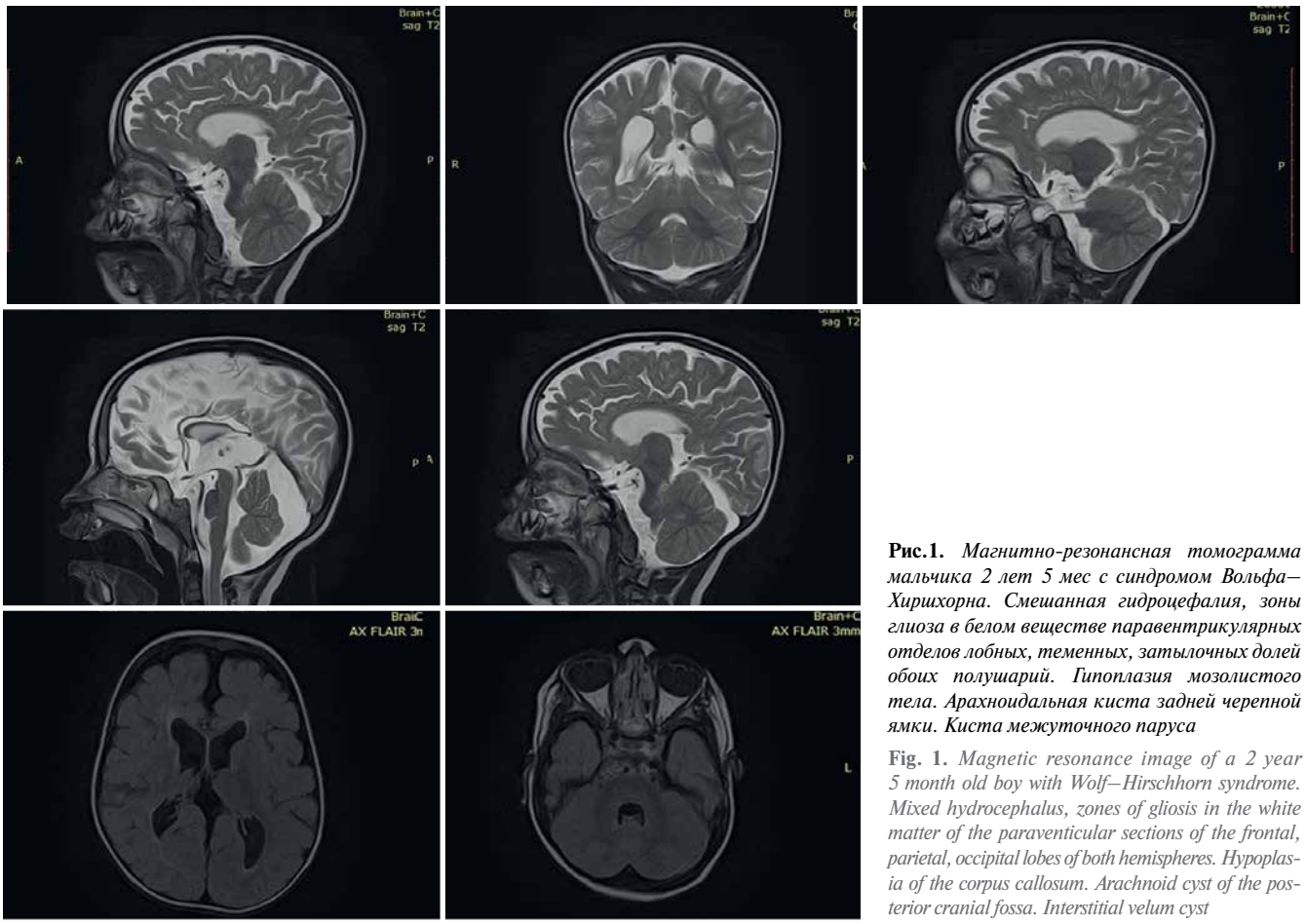


Рис.1. *Магнитно-резонансная томограмма мальчика 2 лет 5 мес с синдромом Вольфа–Хиршхорна. Смешанная гидроцефалия, зоны глиоза в белом веществе паравентрикулярных отделов лобных, теменных, затылочных долей обоих полушарий. Гипоплазия мозолистого тела. Арахноидальная киста задней черепной ямки. Киста межуточного паруса*

Fig. 1. *Magnetic resonance image of a 2 year 5 month old boy with Wolf–Hirschhorn syndrome. Mixed hydrocephalus, zones of gliosis in the white matter of the paraventicular sections of the frontal, parietal, occipital lobes of both hemispheres. Hypoplasia of the corpus callosum. Arachnoid cyst of the posterior cranial fossa. Interstitial velum cyst*

по причине подозрения на декомпенсированную патологию сердца плода. Масса тела при рождении – 2190 г, оценка по шкале Апгар – 5/7 баллов.

Дебют судорог отмечен на 5-е сутки жизни: у ребенка возник пароксизм апноэ, затем тонические судороги с потерей сознания, разрешившиеся в течение часа. Через 2 дня развилась серия таких же приступов с интервалом в 1 ч. На фоне двукратного в течение дня приема леветирацетама (сироп 100 мг/мл) по 20 мг 2 раза в сутки судороги были купированы и не повторялись в течение 11 мес; далее был зарегистрирован однократный генерализованный тонико-клонический приступ с остановкой дыхания, цианозом кожных покровов. В связи с этим проведена корректировка терапии в виде повышения дозы леветирацетама до 50 мг 2 раза в сутки. Приступы продолжались с невысокой частотой, 1 раз в 2–3 мес, один из них – с пробуждением, плачем и тоническим напряжением ног – произошел во сне. Параллельно проводилось повышение дозы леветирацетама до 190 мг 2 раза в день (58 мг/кг/сут). У ребенка отмечалась задержка психомоторного развития, периодически – эпизоды беспричинного беспокойства.

При осмотре: микроцефалия, признаки дизэмбриогенеза (клювовидный нос, деформация и низкое расположение ушных раковин, опущение уголков рта), отсутствие способности фиксации и прослеживания взгляда, снижение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, задержка физического и психомоторного развития. Ультразвуковое исследование: признаки врожденного порока сердца: дефект межпредсердной перегородки, недостаточность трикуспидального клапана легкой степени.

Молекулярно-генетическое тестирование: сочетание терминальной делеции участка короткого (p) плеча 4-й хромосомы с позиции 68896 до позиции 10711974 (размер делеции – 10643078 п.н., число генов в области дисбаланса – 25) и терминальной микродупликации участка длинного (q) плеча 20-й хромосомы с позиции 59075668 до позиции 64325196 (размер – 5249528 п.н., число генов в области дисбаланса – 16), с высокой вероятностью несбалансированной транслокации между указанными хромосомами. Основными генами-кандидатами развития судорог у данного пациента являются PIGG, CPLX1, CTBP1.

Рис. 2. *Электроэнцефалограмма мальчика 2 лет 5 мес с синдромом Вольфа–Хиршхорна. Эпилептиформные потенциалы на фоне артефактов в височной и затылочной областях слева, эпизодически*

Fig. 2. *Electroencephalogram of a 2 year 5 month old boy with Wolf–Hirschhorn syndrome. Epileptiform potentials against the background of artifacts in the temporal and occipital regions on the left, occasionally*

Магнитно-резонансная томография головного мозга: картина смешанной гидроцефалии, присутствие зон глиоза в белом веществе паравентрикулярных отделов лобных, теменных, затылочных долей обоих полушарий (вероятно, гипоксически-ишемического генеза). Гипоплазия мозолистого тела. Арахноидальная киста задней черепной ямки. Киста межуточного паруса (рис. 1).

Электроэнцефалография: выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, сглаженность зональных различий, общая дезорганизация ритмики, преходящая асимметрия с включением медленноволнового компонента в теменно-затылочной и центрально-височной области; периодически регистрируется эпилептиформная активность в височных и затылочных проекциях левого полушария (рис. 2).

С учетом нестабильности эпилептического процесса принято решение о проведении противосудорожной терапии 2 препаратами, и к леветирацетаму (58 мг/кг/сут) добавлена вальпроевая кислота в дозе 30 мг/кг/сут.

По данным катамнеза, через 5 мес динамика неврологического статуса положительная: ребенок хорошо удерживает голову, переворачивается с живота на спину и обратно, присутствует лепет, судорожные приступы не повторялись.

Данный клинический случай отличается сочетанием тяжелых двигательных расстройств, микроцефалии и раннего проявления эпилепсии (не фармакорезистентной) с выраженной (на момент первичного осмотра) задержкой психического и физического развития, врожденным пороком сердца; основой развития проявлений заболевания явились аномалии короткого плеча 4-й хромосомы и длинного плеча 20-й хромосомы.

Похожий по клиническим проявлениям случай был описан бразильскими коллегами в 2002 г. У 12-летнего мальчика отмечались умеренная умственная отсталость, эмоциональная лабильность, фармакорезистентные судороги, дебютировавшие на 2-м году жизни, субъективная гиперакузия при нормальных аудиометрических тестах, незначительный пролапс митрального клапана, односторонняя экзотропия глаз. По данным магнитно-резонансной томографии выявлялась гипоплазия мозолистого тела, язычка, узелка и пирамиды мозжечка, арахноидальные кисты в затылочной области. При генетическом анализе был выявлен *de novo* кариотип 46, XY, r(20) (p13q13.3). При данной патологии отмечалось сочетание эпилепсии с ранним дебютом, изменений на томограмме (гипоплазия мозолистого тела, арахноидальные кисты), нарушения психического развития, патологии клапанного аппарата сердца [15]; имеются сведения о развитии эпилепсии, в том числе фармакорезистентного течения и/или с ранним дебютом, в сочетании с задержкой психомоторного развития у пациентов с кольцевой 20-й хромосомой [8, 13, 21]. Казалось бы, имеющихся данных достаточно для того, чтобы предположить некоторую ассоциацию повреждений в 20-й хромосоме как минимум с задержкой психического и моторного развития и эпилепсией. Но оказывается, что и судороги далеко не всегда являются результатом нарушений строения 20-й хромосомы. При анализе клинического статуса нескольких пациентов с микродупликациями в 20q13.2 судорог не отмечалось ни в одном из случаев, тогда как присутствовали лицевой дисморфизм, умственная отсталость или задержка психомоторного развития, а в некоторых случаях – врожденный порок сердца [9]. С дупликацией 20q11 ассоциируются черепно-лицевые дисморфии и задержка развития [14].

Таким образом, природа судорожных приступов при СВХ являет собой пример комплексного нарушения межгенных взаимодействий в пострадавшем локусе. Данная модель служит антиподом имеющихся на сегодняшний день представлений о роли нарушений нуклеотидной последовательности в конкретных локусах с формированием специфических для этих локализаций особенностей фенотипа. Подробное исследование генома пациентов, изучение функции участков хромосомы, подвергшихся делеции или дупликации, не только поможет сделать выводы о прогнозе течения заболевания, но и станет основой для разработки новой тактики лечения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В. и др. Эпилепсия при синдроме Ангельмана. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2022;122(7):100–5. DOI: 10.17116/jnevro2022122071100
Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V. et al. Epilepsy in Angelman syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova 2022;122(7):100–5. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2022122071100
2. Косинова Е.И., Зубцова Т.И., Полшведкина О.Б., Колесникова Ю.Г. Синдром Вольфа–Хиршхорна: обзор трех клинических случаев. Медицинская генетика 2023;22(1):36–42. DOI: 10.25557/2073-7998.2023.01.36-42
Kosinova E.I., Zubtsova T.I., Polshvedkina O.B., Kolesnikova Yu.G. Wolf–Hirschhorn syndrome: Review of three clinical cases. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2023;22(1):36–42. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2023.01.36-42
3. Миронов М.Б., Чебаненко Н.В., Айвазян С.О. и др. Эпилепсия при синдроме Вольфа–Хиршхорна: обзор литературы и описание клинических случаев. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(4):39–52. DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052
Mironov M.B., Chebanenko N.V., Ayvazyan S.O. et al. Epilepsy combined with Wolf-Hirschhorn syndrome: A literature review and description of clinical cases. Epilepsiya i paroksizmalnye

sostoyaniya = Epilepsy and paroxysmal conditions 2018;10(4):39–52. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2018.10.4.039-052
4. 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
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
5. Сыркина А.В., Чебаненко Н.В., Зыков В.П., Михайлова Н.С. Синдром Якобсена: обзор литературы и клиническое наблюдение. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):55–60. Syrkina A.V., Chebanenko N.V., Zykov V.P., Mikhailova N.S. Jacobsen syndrome: Literature review and a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):55–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-55-60
6. Чебаненко Н.В., Соколов П.Л., Притыко А.Г. Врожденные церебральные параличи, сопровождающиеся эпилепсией: клинико-генетические сопоставления. Русский журнал детской неврологии 2022;17(3):43–54. Chebanenko N.V., Sokol P.L., Prityko A.G. Congenital cerebral palsy with epilepsy: Clinical and genetic comparisons. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022; 17(3):43–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-3-43-54
7. Юрченко Д.А., Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г. и др. Гетерогенность механизмов формирования хромосомного дисбаланса при синдроме Вольфа–Хиршхорна. Медицинская генетика 2022;21(11):59–61. Yurchenko D.A., Minzhenkova M.E., Markova Z.G. et al. Variability of formation mechanisms of chromosomal imbalance in Wolf–Hirschhorn syndrome. Meditsinskaya genetika = Medical Genetics 2022;21(11):59–61. (In Russ.). DOI: 10.25557/2073-7998.2022.11.59-61
8. Balabhadra A., Parekh M., Patil A., Jayalakshmi S. A case of drug-resistant epilepsy associated with ring chromosome 20. Ann Indian Acad Neurol 2021;24(5):805–7. DOI: 10.4103/aian.AIAN_1292_20
9. Briand-Suleau A., Martinovic J., Tosca L. et al. SALL4 and NFATC2: Two major actors of interstitial 20q13.2 duplication. Eur J Med Genet 2014;57(4):174–80. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.12.013
10. Corrêa T., Mayndra M., Santos-Rebouças C.B. Distinct epileptogenic mechanisms associated with seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome. Mol Neurobiol 2022;59(5):3159–69. DOI: 10.1007/s12035-022-02792-9
11. Duval R., Nicolas G., Willemetz A. et al. Inherited glycosylphosphatidylinositol defects cause the rare Emm-negative blood phenotype and developmental disorders. Blood 2021;137(26):3660–9. DOI: 10.1182/blood.2020009810
12. Gavril E.C., Luca A.C., Curpan A.S. et al. Wolf–Hirschhorn syndrome: Clinical and genetic study of 7 new cases, and mini review. Children (Basel) 2021;8(9):751. DOI: 10.3390/children8090751
13. Giardino D., Vignoli A., Ballarati L. et al. Genetic investigations on 8 patients affected by ring 20 chromosome syndrome. BMC Med Genet 2010;11:146. DOI: 10.1186/1471-2350-11-146
14. Goetzinger L., Starks R.D., Dillahunt K. et al. Interstitial duplication of 20q11.22q13.11: A case report and review of literature. Mol Genet Genomic Med 2021;9(8):e1755. DOI: 10.1002/mgg3.1755
15. Gomes Mda M., Lucca I., Bezerra S.A. et al. Epilepsy and ring chromosome 20: Case report. Arq Neuropsiquiatr 2002;60(3–A):631–5. DOI: 10.1590/s0004-282x2002000400022
16. Ho K.S., South S.T., Lortz A. et al. Chromosomal microarray testing identifies a 4p terminal region associated with seizures in Wolf–Hirschhorn syndrome. J Med Genet 2016;53(4):256–63. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103626
17. Jiang D., Zhao L., Clish C.B., Clapham D.E. Letm1, the mitochondrial Ca^{2+}/H^{+} antiporter, is essential for normal glucose metabolism and alters brain function in Wolf–Hirschhorn syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2013;110(24):E2249–E2254. DOI: 10.1073/pnas.1308558110
18. Kumar V., Carlson J.E., Ohgi K.A. et al. Transcription corepressor CtBP is an NAD(+)-regulated dehydrogenase. Mol Cell 2002;10(4):857–69. DOI: 10.1016/s1097-2765(02)00650-0
19. Li Y., Tran Q., Shrestha R. et al. *LETM1* is required for mitochondrial homeostasis and cellular viability (Review). Mol Med Rep 2019;19(5):3367–75. DOI: 10.3892/mmr.2019.10041
20. Park S., Jeon B.R., Lee Y.K. et al. The first Korean case of *de novo* proximal 4p deletion syndrome in a child with developmental delay. Ann Lab Med 2020;40(5):435–7. DOI: 10.3343/alm.2020.40.5.435
21. Patil A.A., Vinayan K.P., Roy A.G. Epilepsy in ring chromosome 20 syndrome might have variable clinical features. Ann Indian Acad Neurol 2020;23(5):718–22. DOI: 10.4103/aian.AIAN_32_20
22. Popescu D.E., Marian D., Zeleniuc M. et al. Features of the Wolf–Hirschhorn syndrome (WHS) from infant to young teenager. Balkan J Med Genet 2023;26(1):75–82. DOI: 10.2478/bjmg-2023-0006
23. Redler S., Strom T.M., Wieland T. et al. Variants in *CPLX1* in two families with autosomal-recessive severe infantile myoclonic epilepsy and ID. Eur J Hum Genet 2017;25(7):889–93. DOI: 10.1038/ejhg.2017.52
24. Tremblay-Laganière C., Maroofian R., Nguyen T.T.M. et al. PIGG variant pathogenicity assessment reveals characteristic features within 19 families. Genet Med 2021;23(10):1873–81. DOI: 10.1038/s41436-021-01215-9
25. Uzay B., Kavalali E.T. Genetic disorders of neurotransmitter release machinery. Front Synaptic Neurosci 2023;15:1148957. DOI: 10.3389/fnsyn.2023.1148957
26. Zhang X., Lu H., Yang H. et al. Genotype-phenotype correlation of deletions and duplications of 4p: Case reports and literature review. Front Genet 2023;14:1174314. DOI: 10.3389/fgene.2023.1174314
27. Zhang X., Chen G., Lu Y., Liu J. et al. Association of mitochondrial letm1 with epileptic seizures. Cereb Cortex 2014;24:2533–40. DOI: 10.1093/cercor/bht118
28. Zollino M., Orteschi D., Ruiter M. et al. Unusual 4p16.3 deletions suggest an additional chromosome region for the Wolf–Hirschhorn syndrome-associated seizures disorder. Epilepsia 2014;55(6):849–57. DOI: 10.1111/epi.12617

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
Д.М. Медная / D.M. Mednaya: https://orcid.org/0000-0002-1828-9442

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.

Статья поступила: 03.12.2023. **Принята к публикации:** 13.01.2024.
Article submitted: 03.12.2023. **Accepted for publication:** 13.01.2024.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ | RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY
ТОМ 19 / VOL. 19 1 2024

DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-54-60

CC BY 4.0

Энцефалопатия Вернике в сочетании с острой полиневропатией под маской демиелинизирующего заболевания у подростка с расстройством пищевого поведения

Е.О. Овчинникова, А.С. Котов, М.В. Пантелеева, Е.В. Мухина

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

Контакты: Евгения Олеговна Овчинникова *ovjane@yandex.ru*

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) – острый нейропсихиатрический синдром, клинически характеризующийся триадой: глазодвигательными нарушениями, мозжечковой атаксией, психическими нарушениями, а также высокой заболеваемостью и смертностью. ЭВ является наиболее частым клиническим проявлением дефицита витамина B_1 у детей подросткового возраста. Дефицит тиамина может проявляться полиневритическим синдромом (в сочетании с ЭВ или без нее) в виде симметричных сенсорно-моторных нарушений, дизартрии, пареза или паралича нижних конечностей. Мы представляем клинический случай подростка с ЭВ с остро возникшими неврологическими нарушениями (парез глазодвигательных мышц, нистагм, слабость в ногах, нарушение походки, снижение глубоких сухожильных рефлексов в ногах, когнитивные нарушения) после периода многократной рвоты с длительным голоданием в анамнезе на фоне расстройства пищевого поведения. По данным магнитно-резонансной томографии у пациента на Т2-взвешенных изображениях выявлялись симметричные патологические очаги повышенной интенсивности в периакведуктальной области, на уровне срединной апертуры Мажанди, с четкими контурами, по данным электронейромиографии – смешанный моторно-сенсорный полиневропатический синдром обеих нижних конечностей, преимущественно по типу аксонопатии. На фоне лечения тиамином у пациента отмечалась положительная динамика в виде восстановления движений глазных яблок, улучшения походки, увеличения мышечной силы в голенях и стопах, купирования чувствительных расстройств.

Ключевые слова: энцефалопатия Вернике, острая полиневропатия, дефицит тиамина, расстройство пищевого поведения, острый рассеянный энцефаломиелит

Для цитирования: Овчинникова Е.О., Котов А.С., Пантелеева М.В., Мухина Е.В. Энцефалопатия Вернике в сочетании с острой полиневропатией под маской демиелинизирующего заболевания у подростка с расстройством пищевого поведения. Русский журнал детской неврологии 2024;19(1):54–60. DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-54-60

Wernicke encephalopathy in combination with acute polyneuropathy under the guise of a demyelinating disease in a teenager with an eating disorder

E.O. Ovchinnikova, A.S. Kotov, M.V. Panteleeva, E.V. Mukhina

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

Contacts: Evgenia Olegovna Ovchinnikova *ovjane@yandex.ru*

Wernicke encephalopathy is a neuropsychiatric syndrome characterized by three main symptoms: oculomotor disturbances, cerebellar ataxia, and psychiatric disturbances. The condition is associated with a high mortality and morbidity rate. Wernicke encephalopathy is most commonly seen in adolescent children presenting with a vitamin B_1 deficiency. Thiamine deficiency may also cause polyneuritis syndrome, with or without the aforementioned symptoms. The condition is characterized by sensory-motor impairments in a symmetrical pattern, dysarthria, and paresis or even paralysis of the lower limbs. This report focuses on an adolescent case presenting acute oculomotor paresis, nystagmus, leg weakness, impaired

gait, decreased deep tendon reflexes, cognitive impairment, and a history of recurrent vomiting, prolonged starvation, and eating behaviour disorders. The magnetic resonance imaging scan reveals symmetrical pathological foci of increased intensity in T2 in the periaqueductal region, at the Magendie's central aperture. The patient displays a mixed motor-sensory polyneuropathic syndrome affecting both lower limbs, primarily of the axonopathy type, based on electroneuromyography data. Positive outcomes such as restored eyeball movement, enhanced gait, increased muscle strength in the lower legs and feet, and better management of sensory disorders have occurred due to thiamine treatment.

Keywords: Wernicke encephalopathy, acute polyneuropathy, thiamine deficiency, eating disorder, acute disseminated encephalomyelitis

For citation: Ovchinnikova E.O., Kotov A.S., Panteleeva M.V., Mukhina E.V. Wernicke encephalopathy in combination with acute polyneuropathy under the guise of a demyelinating disease in a teenager with an eating disorder. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(1):54–60. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-1-54-60

Проблема расстройств пищевого поведения во второй половине XX века стала крайне актуальной в связи с широкой распространенностью и потенциальным негативным влиянием на здоровье.

Термин «анорексия» (от др.-греч. ἀν – «без-», «не» и ὄρεξις – «позыв к еде, аппетит») буквально означает «потеря аппетита». Важными аспектами преднамеренного голодания являются социокультурный (полнота раньше не являлась поводом для стигматизации, а, напротив, могла быть отражением высокого социального положения) и экономический (связанный с наличием пищи и возможностью ее приобретения). Самый высокий уровень заболеваемости наблюдается в США, затем в Великобритании и континентальной Западной Европе, что указывает на то, что причины анорексии можно искать в культурном контексте, который влияет на внутренние предпосылки болезни у индивидов. Современная культура – это культура диеты и потери массы тела. Когда средства массовой информации транслируют простое сообщение: «худой = здоровый, толстый = больной», многие подростки начинают худеть и контролировать свою массу тела. «Массовая культура» требует теперь и от мужчин внимания к своей фигуре и внешнему виду, что повышает восприимчивость молодых людей к расстройствам, которые раньше были свойственны только женщинам, поэтому появляется все больше исследований, посвященных расстройствам пищевого поведения, особенно анорексии, у представителей обоих полов [7]. Одним из драматических последствий преднамеренного голодания является дефицит витамина B_1 (тиамина), который не синтезируется в организме человека, и его запасы в тканях быстро истощаются без адекватного поступления в организм, что приводит к локальному накоплению лактата, повреждению областей головного мозга с высоким уровнем метаболизма [19].

Исследованы причины возникновения дефицита тиамина у детей различного возраста в странах с высоким уровнем дохода по сравнению с классическим дефицитом витамина B_1, наблюдаемым в странах с низким и средним уровнем дохода [22]. Оказалось, что в группе подростков в структуре факторов риска дефицита тиамина лидирует анорексия (29 %), вслед за ней следуют сахарный диабет с кетоацидозом и/или ожирением, рак, бариатрические операции, чрезмерное употребление подслащенных напитков. На основании изучения клинических случаев в детских психиатрических отделениях распространенность подтвержденного дефицита витамина B_1 при анорексии составляла 38 % среди 37 пациентов, а среди амбулаторных пациентов с расстройствами пищевого поведения достигала 10 %. Наиболее частым клиническим проявлением дефицита тиамина у детей была энцефалопатия Вернике (ЭВ), вопреки распространенному мнению, что она встречается в основном у взрослых, страдающих алкоголизмом.

Клинический случай

Пациент Я., *14 лет, поступил 19.10.2023 с жалобами на слабость в ногах, неуверенность при ходьбе, эпизоды головокружения при резких подъемах и перемене положения тела, недоведение глазных яблок кнаружи, ежедневную многократную рвоту на протяжении последнего месяца, снижение аппетита, общую слабость.*

В анамнезе: с 9 лет страдал ожирением, с марта по сентябрь 2023 г. похудел целенаправленно (диета, занятия спортом) с 102 до 54 кг. В сентябре 2023 г. находился в санатории с целью продолжения коррекции массы тела. В середине сентября появились тошнота, рвота от 2 до 8 раз в сутки, снижение аппетита вплоть до отвращения к пище, проведена эзофагогастродуоденоскопия (диагностирован поверхностный гастрит), пациент консультирован гастроэнтерологом, проведена коррекция лечения. Слабость в ногах, нарушение походки, головокружение при вертикализации появились 15 октября 2023 г., тогда же родители заметили недоведение глазных яблок кнаружи. Консультирован неврологом,

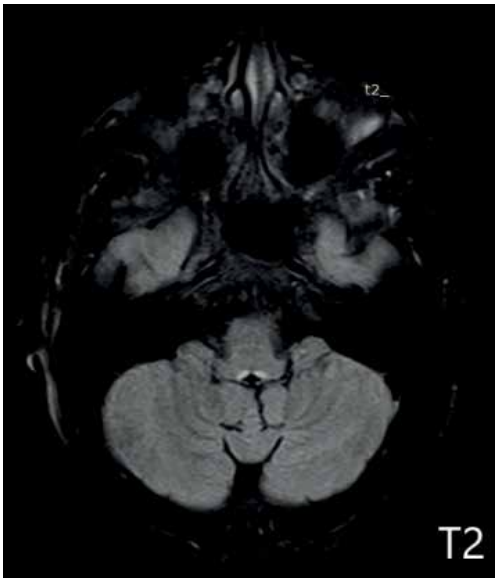


Рис. 1. *Пациент Я., 14 лет. Магнитно-резонансная томография головного мозга: симметричные патологические очаги сигнала вдоль ликворопроводящей системы, на уровне срединной апертуры Мажанди, повышенной интенсивности на Т2-взвешенном изображении*

Fig. 1. *Patient Ya., 14 years old. Brain magnetic resonance imaging: axial T2 images shows symmetrical pathological foci of increased intensity along the liquor-conducting system at the Magendie's central aperture*

заподозрен диагноз аутоиммунного энцефалита, пациент направлен в педиатрическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» для обследования и лечения.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (16.10.2023): симметричные патологические очаги сигнала вдоль ликворопроводящей системы, на уровне срединной апертуры Мажанди, с четкими контурами, повышенной интенсивности на Т2-взвешенном изображении (рис. 1). Заключение: очаговое поражение вещества головного мозга; картина, более характерная для ЭВ.

Стимуляционная электронейромиография (23.10.2023): картина смешанного мотосенсорного полиневропатического синдрома обеих нижних конечностей с вовлечением дистальных и в большей степени проксимальных сегментов, преимущественно по типу аксонопатии (рис. 2).

Общий анализ крови (20.10.2023): гемоглобин 172 г/л (выше нормы, норма 120–160 г/л), эритроциты 5,45 × 10^{12}/л (выше нормы, норма 4,1–5,2 × 10^{12}/л), гематокрит 52 % (выше нормы, норма 35–45 %), средний объем эритроцитов 95 фл (выше нормы, норма 77–94 фл), ширина распределения эритроцитов 17,3 % (выше нормы, норма 11–16 %).

Биохимический анализ крови (20.10.2023): билирубин общий 40,4 мкмоль/л, билирубин прямой 10,8 мкмоль/л (выше нормы, норма 3,0–3,4 мкмоль/л), билирубин непрямой 29,6 мкмоль/л (выше нормы, норма 4,14–17,6 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза 235 ед/л (выше нормы, норма 5–50 ед/л), аспартатаминотрансфераза 100 ед/л (выше нормы, норма 5–50 ед/л).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: диффузные изменения в печени, застой в желчном пузыре, S-образная деформация.

Консультация педиатра: у подростка с ожирением в анамнезе имеются признаки нарушения пищевого поведения, неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатогепатита, дисфункция гепатобилиарного тракта в стадии холестаза, доброкачественная гипербилирубинемия (исключить синдром Жильбера).

Анамнез жизни: перинатальный анамнез не отягощен; прививки по календарю; раннее развитие по возрасту; у невролога не наблюдался; учился отлично в общеобразовательной школе. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная

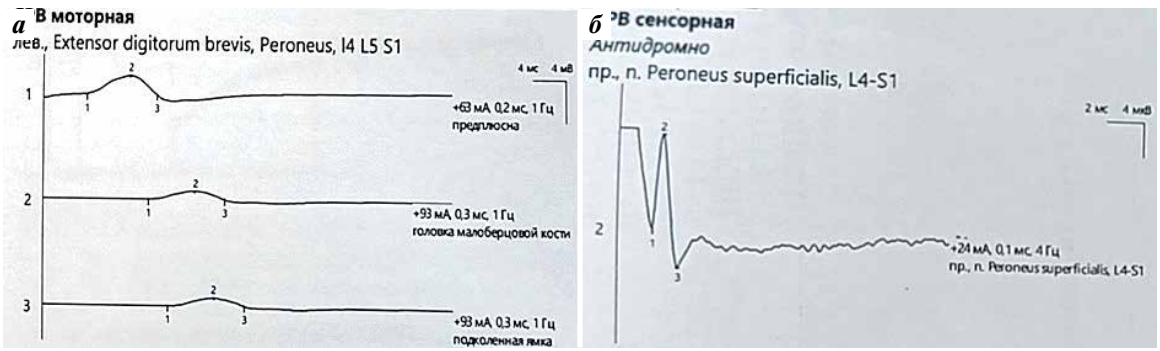


Рис. 2. *Стимуляционная электронейромиография: а – левый малоберцовый нерв, амплитуда моторного ответа 1,7; 0,8 и 0,7 мВ – ниже нормы (норма >2,5 мВ), резидуальная латентность 3,8 мс – выше нормы (норма <3 мс); б – правый поверхностный малоберцовый нерв, скорость распространения возбуждения 32,4 м/с – ниже нормы (норма не менее 45 м/с)*

Fig. 2. *Stimulation electroneuromyography: a – left peroneal nerve, motor response amplitude 1.7 mV, 0.8 m V, and 0.7 mV – below normal (the norm being more than 2.5 mV), resistive latency is 3.8 ms, above normal (the norm being less than 3 ms); б – right superficial peroneal nerve, the sensory nerve conduction velocity 32.4 m/s, below normal (norm at least 45 m/s)*

оспа. Перенесенные операции: коррекция правостороннего крипторхизма в 9 мес.

При осмотре: общее состояние средней тяжести. Рост 178 см, масса тела 60 кг, индекс массы тела 18,9 кг/м^2, кожа чистая, стрии на плечах, бледность и похолодание кожи голеней и стоп.

Неврологический статус: зрачки округлые, равномерные, расширены, движения глазных яблок ограничены кнаружи, слабость конвергенции с 2 сторон. Нистагм вертикальный. Сила мышц в руках равномерная, с 2 сторон 5 баллов, в ногах в проксимальных отделах равномерная, 5 баллов, в голенях – 4 балла, в разгибателях стоп – 4 балла, в сгибателях стоп – 3 балла. Сухожильные рефлексы в руках живые, равномерные; коленные и ахилловы не вызываются с 2 сторон. Брюшные рефлексы не вызываются. Пальценосовая проба – с интенцией с 2 сторон, пяточно-коленная – с дисметрией, неловкостью с 2 сторон. В позе Ромберга неустойчив, отклоняется влево. Походка замедлена, атактическая, требуется помощь матери. На носках ходьба затруднена, на пятках невозможна. Нарушение чувствительности в голенях и стопах в виде гиперестезии по типу гольф. Когнитивные функции нарушены: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест) – 25 баллов (ниже нормы, норма 26–30 баллов), за счет снижения долговременной и в большей степени кратковременной памяти (рис. 3).

Особенности поведения: немного заторможен, замкнутый, скромный, стеснительный, речь замедлена, скудная. Мнительный, стесняется своей фигуры.

Установлен диагноз: ЭВ, идиопатическая полиневропатия. Проводилась терапия: тиамин 2,0 мл (100 мг) 3 раза в день внутримышечно ежедневно. На фоне лечения отмечалась положительная динамика, на 6-е сутки лечения в неврологическом статусе: пациент стал активнее, движения глазных яблок в полном объеме, горизонтальный нистагм среднеразмашистый, вертикальный нистагм, походка самостоятельная, нарушена по типу полиневритической, с приведением левой стопы. Увеличение мышечной силы в голенях и разгибателях стоп до 5 баллов, в сгибателях стоп до 4 баллов. Сухожильные рефлексы в ногах не вызываются, координаторные нарушения в виде небольшой интенции при пальценосовой пробе с 2 сторон, пошатывания в позе Ромберга. Отчетливых нарушений чувствительности не выявлено. Сохраняются нарушения памяти, замкнутость, скудная речь.

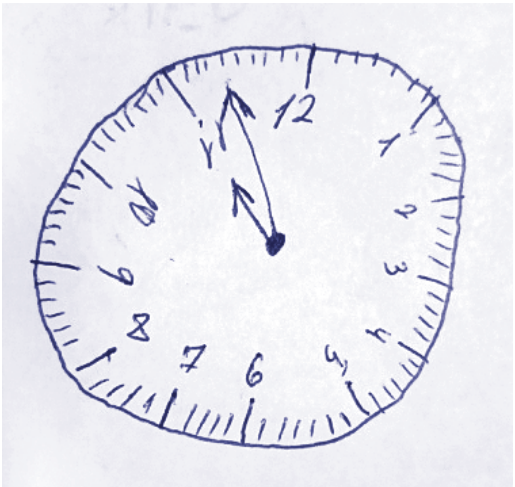


Рис. 3. *Монреальская шкала оценки когнитивных функций (МоСА-тест). Нарисуйте часы (десять минут двенадцатого). Нарушение рисунка стрелок часов*

Fig. 3. *Montreal Cognitive Assessment (MoCa test). Draw a watch (ten minutes past eleven). Violation of the drawing of the hands of the clock*

Энцефалопатия Вернике – острый нейропсихиатрический синдром, клинически характеризующийся триадой: глазодвигательными нарушениями (офтальмоплегия, нистагм), мозжечковой атаксией, психическими нарушениями (как правило, помрачение сознания по аментивному типу), а также высокой заболеваемостью и смертностью [4]. Впервые ЭВ описана в 1881 г. Карлом Вернике у 2 мужчин, злоупотреблявших алкоголем, и 20-летней женщины с неукротимой рвотой вследствие стеноза привратника после приема серной кислоты [27]. В 1940-х годах A.C.P. Campbell и W.R. Russell установили, что ЭВ вызвана дефицитом тиамина [10]. С.С. Корсаков в докторской диссертации «Об алкогольном параличе» описал психические расстройства в виде тяжелых нарушений преимущественно краткосрочной памяти, развивающиеся у страдающих алкоголизмом лиц. Эти нарушения сопровождались «множественным невритом» – множественным поражением нервной системы, поэтому описанное заболевание С.С. Корсаков назвал «полиневритическим психозом», в то же время допуская возможность и неалкогольного происхождения указанного заболевания. Сочетание ЭВ с симптомами потери памяти и психоза с конфабуляциями называют синдромом Вернике–Корсакова [4]. Накоплено немало клинических случаев ЭВ, этиологически не связанной с употреблением алкоголя, наблюдавшейся при неукротимой рвоте беременных (hyperemesis gravidarum) [2, 13, 15], заболеваниях желудочно-кишечного тракта и хирургических операциях на желудочно-кишечном тракте, в том числе бариатрических [9, 11], недостаточности питания и связанных с ней метаболических нарушениях [5, 17], нервной анорексии [21, 23], булимии, гемодиализе, парентеральном питании, полиорганной недостаточности, синдроме приобретенного иммунодефицита и т.д.

В обзоре M.M. Vasconcelos и соавт. (1999) изучены данные историй болезни 31 ребенка с ЭВ. Показано, что только 6 (21,4 %) пациентов имели классическую клиническую триаду ЭВ в дебюте заболевания; 9 (32,1 %) в конечном итоге продемонстрировали эту триаду. Относительно неспецифический характер кли-

нической картины в большинстве случаев мог отсрочить или исключить установление диагноза ЭВ, поэтому авторы рекомендуют рассмотреть вопрос о наличии ЭВ у ребенка с 2 или даже 1 компонентом триады [26]. Дефицит тиамина у детей подросткового возраста может сопровождаться полиневритическим синдромом (в сочетании с ЭВ или без нее) в виде симметричных сенсорно-моторных нарушений (мышечная боль и слабость), дизартрии, пареза или паралича нижних конечностей, прогрессирующего нарушения походки, атаксии, снижения глубоких сухожильных рефлексов, как правило, в нижних конечностях [11, 23, 29]. В литературе больше данных о том, что острый дефицит тиамина проявляется поражением центральной нервной системы в виде ЭВ, тогда как периферические нервы обычно страдают при длительном дефиците тиамина, который принято называть болезнью бери-бери [28]. Сухая бери-бери проявляется признаками симметричной периферической нейропатии с двигательными и сенсорными изменениями, а также снижением рефлексов. В то же время описаны случаи ЭВ и прогрессирующей аксональной полиневропатии вследствие дефицита витамина B_1, имитирующие наиболее распространенную форму синдрома Гийена–Барре – острую воспалительную демиелинизирующую полирадикулонейропатию [25]. В работе H. Koike и соавт. (2008) у 3 пациентов после гастропластики частая рвота и голодание спровоцировали дополнительный дефицит тиамина в дополнение к хроническому нарушению его всасывания, что привело к возникновению энцефалопатии Вернике–Корсакова и острой аксональной полиневропатии [16]. При исследовании нервной проводимости у пациентов с острой полиневропатией и ЭВ вследствие дефицита витамина B_1 выявлялась преимущественно сенсорная аксональная невропатия с дополнительной острой моторной аксонопатией [14]. При биопсии авторы обнаруживали крупноволокнистую аксональную дегенерацию и субпериневральный отек. Симптомы невропатии уменьшались в течение 2 нед после внутривенной инфузии тиамина.

Диагностика ЭВ основывается на клинической картине в сочетании с данными нейровизуализации и наличием быстрого ответа на лечение тиамином. Чувствительность МРТ составляет всего 53 %, тогда как специфичность высока – 93 %, что позволяет исключить ЭВ [24]. Картина МРТ при ЭВ обычно характеризуется областями симметричного повышения сигнала T2/FLAIR в мамиллярных телах, дорсомедиальных таламусах, тектальной пластинке, периакведуктальной области и/или вокруг III желудочка, на дне IV желудочка. В данных зонах могут наблюдаться кровоизлияния, некроз и отек. Магнитно-резонансная спектроскопия может показывать сниженное или нормальное содержание N-ацетиласпартата с заметным присутствием лактата [12]. МРТ также применяется для оценки патологической эволюции и прогноза ЭВ. Показано, что благоприятный прогноз течения ЭВ более вероятен, если вовлекаются только околоводопроводная область, таламус. Вовлечение хвостатого ядра и коры головного мозга является признаком патологической эволюции, а повреждение коры может свидетельствовать о необратимом повреждении и плохом прогнозе [30]. При своевременно начатой терапии неалкогольной ЭВ очаги гиперинтенсивного сигнала на Т2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR МРТ головного мозга уменьшаются и исчезают, чему предшествует регресс неврологической симптоматики [18]. Определение концентраций тиамина в крови и транскетолазы эритроцитов имеет вспомогательную роль [1].

Лечение ЭВ заключается в парентеральном (желательно внутривенном) введении высоких доз гидрохлорида тиамина (по 200–500 мг 3 раза в сутки) в течение 5–7 дней с последующим переходом на прием таблетированной формы (по 100 мг 3 раза в день). При ЭВ продолжительность приема тиамина должна составлять 2–3 мес, при синдроме Вернике–Корсакова – до 2 лет. При подозрении на скрытую ЭВ с лечебно-диагностической целью вводят внутривенно по 100–200 мг тиамина в течение 3–5 дней с последующим пероральным приемом по 100 мг 3 раза в день в течение 1–2 нед, далее – по 100 мг в день однократно [6]. В отсутствии лечения или применении низких доз тиамина (50–100 мг) более 80 % случаев ЭВ заканчиваются развитием синдрома Вернике–Корсакова, при котором полное выздоровление возможно лишь в редких случаях (до 17 %). Без лечения наблюдается высокая смертность, достигающая 20 % [5]. В России в связи с отсутствием формы гидрохлорида тиамина для внутривенного введения препарат вводится внутримышечно по описанной выше схеме.

В связи с часто неспецифической клинической картиной дифференциальный диагноз ЭВ неалкогольного генеза проводится с широким кругом заболеваний, таких как сосудистые заболевания головного мозга (парамедианный таламический инфаркт, церебральный венозный тромбоз), менингит, вентрикулоэнцефалит, синдром Миллера–Фишера, лимфома головного мозга, болезнь Бехчета, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ), болезнь Лея, вариант болезни Крейтцфельдта–Якоба, лимфома головного мозга, паранеопластический энцефалит, тяжелая гипофосфатемия, острая интоксикация бромистым метилом, метронидазол-индуцированная энцефалопатия [24]. Наш пациент поступил в отделение с направляющим диагнозом аутоиммунного энцефалита, при поступлении отмечались глазные симптомы (наружный офтальмопарез, отсутствие конвергенции), вертикальный нистагм, быстро развившиеся симптомы: слабость в ногах, нарушения походки, координаторные

нарушения, чему предшествовала общемозговая симптоматика в виде рвоты, вялости. При появлении подобных симптомов у ребенка неврологу необходимо исключать демиелинизирующие заболевания как центральной нервной системы (прежде всего ОРЭМ, рассеянный склероз, заболевание, ассоциированное с антителами к миелинолигодендроцитарному гликопротеину), так и периферической (синдром Гийена–Барре) [15, 16]. ОРЭМ характеризуется мультифокальной неврологической симптоматикой, обычно прогрессирующей до максимальной тяжести симптомов в течение 4–7 дней от дебюта. Неврологические симптомы выявляются у пациентов с ОРЭМ в следующем порядке по частоте встречаемости: головная боль, симптомы поражения пирамидного пути, эпилептические приступы, симптомы поражения мозжечка/атаксия, нарушение речи, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, нарушение мочеиспускания, оптический неврит, нарушения чувствительности. Также возможно развитие психических нарушений. У детей в 12–68 % случаев наблюдается лихорадка [20]. По данным МРТ головного мозга для ОРЭМ более характерны множественные распространенные асимметричные двусторонние очаги поражения в режимах Т2 и FLAIR через 2–35 дней от начала заболевания, более 1–2 см в диаметре, с нечеткими краями в глубоком и подкорковом, реже – перивентрикулярном белом веществе, базальных ганглиях, таламусе, коре [8]. Несмотря на быстрое развитие глазодвигательных нарушений, нистагма, атаксии, слабости в ногах, чувствительных расстройств, у нашего пациента отсутствуют лихорадка, головная боль и другие симптомы, характерные для ОРЭМ; выявлены признаки периферического пареза; по данным МРТ в режимах Т2 и FLAIR выявлены симметричные ограниченные очаги повышенной интенсивности сигнала вдоль ликворопроводящей системы, на уровне срединной апертуры Мажанди, характерные для ЭВ, что позволяет исключить ОРЭМ. Синдром Миллера–Фишера (одна из форм синдрома Гийена–Барре) – вариант острой воспалительной (аутоиммунной) демиелинизирующей полирадикулопатии, характеризующийся быстрым (в течение нескольких дней) развитием билатеральной офтальмоплегии, атаксии и арефлексии, без чувствительного дефицита, чаще после перенесенной респираторной инфекции [3]. В отличие от пациентов с синдромом Гийена–Барре, у нашего пациента имеются чувствительные нарушения в ногах, нарушения памяти, в анамнезе есть данные о нарушении пищевого поведения, отсутствуют перенесенные респираторные инфекции. Тошнота, рвота, снижение аппетита у него, вероятнее всего, были обусловлены наличием сопутствующих заболеваний печени и желчного пузыря, которые усугубились на фоне скудного нерегулярного питания вне дома. Многократная рвота в течение 3–4 нед привела к истощению запасов тиамина, что стало причиной возникновения ЭВ.

Значительная потеря массы тела с последующей частой рвотой в сочетании с признаками острой полиневропатии, слабости мышц ног, парезом глазодвигательных мышц, нистагмом и когнитивными нарушениями у подростка должна вызывать у врача подозрение на острый дефицит тиамина; учитывая факторы риска, необходимо принять решение о проведении лечения тиамином. Это будет способствовать установлению своевременного диагноза при наличии быстрого ответа на лечение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Григорьева В.Н., Гузанова Е.В., Мухин В.В. Энцефалопатия Вернике, центральный понтинный миелинолиз и полиневропатия у больных с неукротимой рвотой беременных (hyperemesis gravidarum). Неврологический журнал 2016;(3):131–41. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-131-141
Grigoryeva V.N., Guzanova E.V., Mukhin V.V. Wernicke encephalopathy, central pontine myelinolysis and polyneuropathy in patients with hyperemesis gravidarum. Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal 2016;(3):131–41. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-3-131-141
2. Долгова С.Г., Котов А.С., Матюк Ю.В. и др. Острая мозжечковая атаксия у молодой женщины: энцефалопатия Вернике? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2015;(4). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-27-32
Dolgova S.G., Kotov A.S., Matyuk Yu.V. et al. Acute cerebellar ataxia in a young woman: Wernicke encephalopathy? Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2015;(4). (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-27-32
3. Кондратьев С.А., Кондратьева Е.А., Терновых И.К. и др. Синдром Миллера–Фишера. Анестезиология и реаниматология 2019;(1):68–73. DOI: 10.17116/anaesthesiology201901168
Kondratyev S.A., Kondratyeva E.A., Ternovykh I.K. et al. Miller-Fisher syndrome. Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Reanimatology 2019;(1):68–73. (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology201901168
4. Котов С.В., Лобаков А.И., Исакова Е.В. и др. Синдром Вернике–Корсакова. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(7):4–11. DOI: 10.17116/jnevro2016116714-11
Kotov S.V., Lobakov A.I., Isakova E.V. et al. Wernicke–Korsakoff syndrome. Zhurnal nevrologii i pskihiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov 2016;116(7):4–11. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2016116714-11
5. Сердюк А.В., Ковражкина Е.А., Абрамова Е.А. Случай энцефалопатии Вернике неалкогольного генеза. Consilium Medicum 2019;21(9). DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190458
Serdyuk A.V., Kovrazhkina E.A., Abramova E.A. A case of Wernicke encephalopathy of non-alcoholic origin. Consilium Medicum 2019;21(9). (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190458
6. Сиволап Ю.П., Дамулин И.В. Синдром Вернике–Корсакова. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2014;6(4):76–80. DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-76-80

Sivolap Yu.P., Damulin I.V. Wernicke–Korsakoff syndrome. Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2014;6(4):76–80. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2014-4-76-80
7. Ступак Р., Бочавер А.А. Социально-психологические механизмы и культурно-исторические предпосылки возникновения анорексии. Психологический журнал 2014;35(2):83–90. Stupak R., Bochaver A.A. Socio-psychological mechanisms and cultural and historical prerequisites for the occurrence of anorexia. Psikhologicheskiy zhurnal = Psychological Journal 2014;35(2):83–90 (In Russ.).
8. Anilkumar A.C., Foris L.A., Tadi P. Acute Disseminated Encephalomyelitis. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430934/.
9. Armstrong-Javors A., Pratt J., Kharasch S. Wernicke encephalopathy in adolescents after bariatric surgery: Case report and review. Pediatrics 2016;138(6):e20161039. DOI: 10.1542/peds.2016-1039
10. Campbell A.C.P., Russel W.R. Wernicke's encephalopathy: The clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. Q J Med 1941;10:41–64.
11. Chang H.W., Yang P.Y., Han T.I., Meng N.H. Wernicke encephalopathy concurrent with polyradiculoneuropathy in a young man after bariatric surgery: A case report. Medicine (Baltimore) 2019;98(10):e14808. DOI: 10.1097/MD.0000000000014808
12. Gaillard F., Ranchod A., Smith D. et al. Wernicke encephalopathy. Radiopaedia.org 2023. DOI: 10.53347/rID-5627
13. Indraccolo U., Gentile G., Pomili G., Luzi G., Villani C. Thiamine deficiency and beriberi features in a patient with hyperemesis gravidarum. Nutrition 2005;21(9):967–8. DOI: 10.1016/j.nut.2005.04.001
14. Ishibashi S., Yokota T., Shiojiri T. et al. Reversible acute axonal polyneuropathy associated with Wernicke–Korsakoff syndrome: Impaired physiological nerve conduction due to thiamine deficiency? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74(5):674–6. DOI: 10.1136/jnnp.74.5.674
15. Kirty K., Sarda Y., Jacob A., Venugopala D. Wernicke's encephalopathy post hyperemesis gravidarum misdiagnosed as Guillain–Barré syndrome: Lessons for the frontline. BMJ Case Rep 2021;14(3):e239977. DOI: 10.1136/bcr-2020-239977
16. Koike H., Ito S., Morozumi S. et al. Rapidly developing weakness mimicking Guillain–Barré syndrome in beriberi neuropathy: Two case reports. Nutrition 2008;24(7–8):776–80. DOI: 10.1016/j.nut.2008.02.022
17. Mantero V., Rifino N., Costantino G. et al. Non-alcoholic beriberi, Wernicke encephalopathy and long-term eating disorder: case report and a mini-review. Eat Weight Disord 2021;26(2):729–32. DOI: 10.1007/s40519-020-00880-0
18. Manzo G., De Gennaro A., Cozzolino A. et al. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: A review. Biomed Res Int 2014;24:503–96.
19. Manzetti S., Zhang J., van der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. Biochemistry 2014;53(5):821–35. DOI: 10.1021/bi401618y
20. Massa S., Fracchiolla A., Neglia C. et al. Update on acute disseminated encephalomyelitis in children and adolescents. Children (Basel) 2021;8(4):280. DOI: 10.3390/children8040280
21. Peters T.E., Parvin M., Petersen C. et al. A case report of Wernicke's encephalopathy in a pediatric patient with anorexia nervosa – restricting type. J Adolesc Health 2007;40(4):376–83. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2006.11.140
22. Rakotoambinina B., Hiffler L., Gomes F. Pediatric thiamine deficiency disorders in high-income countries between 2000 and 2020: A clinical reappraisal. Ann N Y Acad Sci 2021;1498(1):57–76. DOI: 10.1111/nyas.14669
23. Renthal W., Marin-Valencia I., Evans P.A. Thiamine deficiency secondary to anorexia nervosa: An uncommon cause of peripheral neuropathy and Wernicke encephalopathy in adolescence. Pediatr Neurol 2014;51(1):100–3. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.025
24. Sechi G., Serra A. Wernicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol 2007;6(5):442–55. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70104-7
25. Shible A.A., Ramadurai D., Gergen D., Reynolds P.M. Dry beriberi due to thiamine deficiency associated with peripheral neuropathy and wernicke's encephalopathy mimicking Guillain–Barré Syndrome: A case report and review of the literature. Am J Case Rep 2019;20:330–4. DOI: 10.12659/AJCR.914051
26. Vasconcelos M.M., Silva K.P., Vidal G. et al. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. Pediatr Neurol 1999;20(4):289–94. DOI: 10.1016/s0887-8994(98)00153-2
27. Wernicke C. Die akute haemorrhagische polioencephalitis superior. Lehrbuch der Gehirnkrankheiten fur Aerzte und Studirende. Vol. 2. Germany: Fisher, Kassel, 1881. Pp. 229–42.
28. Wiley K.D., Gupta M. Vitamin B_1 (Thiamine) Deficiency. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
29. Wilmshurst J.M., Ouvrier R.A., Ryan M.M. Peripheral nerve disease secondary to systemic conditions in children. Ther Adv Neurol Disord 2019;12:1756286419866367. DOI: 10.1177/1756286419866367
30. Zhong C., Jin L., Fei G. MR Imaging of nonalcoholic Wernicke encephalopathy: A follow-up study. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26(9):2301–5.

ORCID авторов / ORCID of authors
Е.О. Овчинникова / E.O. Ovchinnikova: https://orcid.org/0009-0001-1864-2381
А.С. Котов / A.S. Kotov: https://orcid.org/0000-0003-2988-5706
М.В. Пантелеева / M.V. Panteleeva: https://orcid.org/0000-0002-4099-8202
Е.В. Мухина / E.V. Mukhina: https://orcid.org/0000-0002-8145-7023

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на исследование и публикацию его данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patient signed informed consent for the study and publication of his data.

Статья поступила: 15.11.2023. **Принята к публикации:** 25.02.2024.
Article submitted: 15.11.2023. **Accepted for publication:** 25.02.2024.

АБВ ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

НЕ ПРОСТО ИЗДАТЕЛЬСТВО – СООБЩЕСТВО МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

abvpress.ru medvedomosti.media netoncology.ru

PUBLISHING HOUSE

ЖУРНАЛЫ

Scopus ОНКОУРОЛОГИЯ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus Опухоли ГОЛОВЫ и ШЕИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ научно-практический рецензируемый журнал

Scopus САРКОМЫ костей, мягких тканей и опухоли кожи

Scopus РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus ОНКО ГЕМАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus УСПЕХИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ОНКОЛОГИИ
Онлайн-версия журнала доступна по адресу: http://umo.abvpress.ru/jour

Scopus Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Scopus НЕЙРОХИРУРГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Scopus Российский Биотерапевтический Журнал
Rossiysky Bioterapevticheskiy Zhurnal

ОНКОПАТОЛОГИЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ
THE SUPPORTIVE THERAPY IN ONCOLOGY

Хирургия и онкология

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
КЛИНИЦИСТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
MD-ONCO

ГАЗЕТЫ

Онкология Сегодня
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ

Урология сегодня
специализированное издание для урологов

СОВРЕМЕННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ

Акушерство и гинекология сегодня

НЕВРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ГАЗЕТА ДЛЯ НЕВРОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ СЕГОДНЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАНИЕ

Московская ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СЕГОДНЯ

iOS

Реклама

Нейрофиброматоз 1 типа

одно из самых частых среди редких заболеваний[1]

Критерии для постановки диагноза Нейрофиброматоз 1 типа[2]

НФ1 диагностируют у детей **родителей без НФ1** при наличии **2 и более** признаков

или

НФ1 диагностируют у детей **родителей с НФ1** при наличии **1 и более** признаков

1. 6 и более **пятен цвета «кофе с молоком»** размерами:
   - в допубертатном периоде – 5 мм и более
   - в постпубертатном периоде – 15 мм и более
2. 2 или более **нейрофибром** любого типа или одна плексиформная нейрофиброма
3. Множественные, похожие на **веснушки, пигментные пятна** в подмышечной или паховой областях
4. **Глиома зрительного пути**
5. Характерные **изменения костей**
6. **Патогенная мутация в гене NF1**, выявляемая в тканях без видимых клинических признаков (лейкоциты периферической крови, клетки буккального эпителия)
7. 2 и более **узелков Лиша** на радужной оболочке глаза или 2 и более аномалии сосудистой оболочки глаза (хороидальные гамартомы)

НФ1 - нейрофиброматоз 1 типа; NF1 - нейрофибромин.

1. Bekiesinska-Figatowska M. A mini review on neurobromatosis type 1 from the radiological point of view. J Rare Dis Res Treat. 2017; 2(6): 45–49.
2. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, Blakeley J, Babovic-Vuksanovic D, Cunha KS, Ferner R, Fisher MJ, Friedman JM, Gutmann DH, Kehrer-Sawatzki H, Korf BR, Mautner VF, Peltonen S, Rauen KA, Riccardi V, Schorry E, Stemmer-Rachamimov A, Stevenson DA, Tadini G, Ullrich NJ, Viskochil D, Wimmer K, Yohay K; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NF-DC); Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genet Med. 2021 Aug;23(8):1506-1513. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5. Epub 2021 May 19. PMID: 34012067; PMCID: PMC8354850.

Материал предназначен для широкой аудитории. Информация, представленная в данном материале, не представляет собой и не заменяет консультацию врача. Необходимо получить консультацию врача.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, 30 этаж
Телефон: +7 (495) 799-56-99, Сайт: www.astrazeneca.ru
Номер одобрения: RU-19644. Дата одобрения: 29.12.2023. Дата истечения одобрения: 28.12.2025.

Узнайте больше на сайте **НЕ-ТОЧКА.РФ**

Реклама