

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Новые возможности применения
перампанела у детей. Эффективность
и переносимость перампанела
в лечении эпилепсии
(обзор литературы и опыт
Объединения медицинских
учреждений им. Святителя Луки)*

*Эффективность и безопасность
Вилтесо® при миодистрофии
Дюшенна*

*Ангиоцентрическая глиома: клинко-
патоморфологические
и нейрорадиологические особенности
редкой эпилептогенной опухоли*

*Влияние препарата Лонгидаза®
на скелетную мускулатуру у детей
с детским церебральным параличом*



№ 3

2 0 2 4

ТОМ 19 / VOL. 19

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

www.rjcn.ru

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

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

ТОМ 19
№ 3
2 0 2 4

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 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. № 3. 1–92.

Периодичность: 4 выпуска в год.
© Оформление, верстка.

ООО «ИД «АБВ-пресс», 2024
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083
Отпечатано в типографии «Мэйл Текнолоджи», 105082, Москва, Переведеновский пер., 13, стр. 16.
Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.rjcn.ru

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 детских 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 «Российский университет медицины» Минздрава России (Москва, Россия)

Влодавец Дмитрий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. Л.О. Бадаляна педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-невролог, ведущий научный сотрудник отдела психоневрологии и эпилептологии, руководитель Российского детского нервно-мышечного центра ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Ассоциации детских неврологов в области миологии «НЕОМИО» (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 «Российский университет медицины» 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 эпилепсии Международной антиэпилептической лиги (Марсель, Франция)

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

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

Клюгер Герхард, доктор медицины, профессор Зальцбургского Университета, старший консультант отделения нейрорепедиатрии 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 Index of Science Citation (RISC) 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
№ 3
2 0 2 4

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

(ПИ No. ФС 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. № 3. 1–92.

Periodicity: 4 issues per year.

© 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, 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 Astrakhan State Medical University, 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 Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Vlodavets, Dmitry V., MD, Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics named after L.O. Badalyan, Faculty of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Neurologist, Leading Researcher of the Department of Psychoneurology and Epileptology, Head of the Russian Children Neuromuscular Center, Yu.E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, President of the Association of Child Neurologists in the Field of Myology "NEOMIO" (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 Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Zykov, Valeriy P., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, 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 Kazan State Medical Academy, 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 M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Evtushenko, Stanislav K., MD, PhD, Professor, Member of American Academy for Cerebral Palsy, Child Neurologist, Epileptologist, Clinical Neuroimmunologist, Head of the Department of Child Neurology of the Postgraduate Education Faculty of M. Gorkiy 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 Russian University of Medicine, 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 M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)

Fedin, Anatoliy I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector — Vice-Rector for Academic Work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 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 (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

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

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными 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 подписной 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 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

- К. Ю. Мухин, О. А. Пылаева, М. Ю. Бобылова, Л. Ю. Глухова*
Новые возможности применения перампанела у детей. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии (обзор литературы и опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки). 8

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А. А. Бенидзе, А. С. Котов*
Концентрический склероз Бало: нозологическая принадлежность, критерии диагностики и подходы к лечению. Лекция с описанием клинического случая 33
- В. М. Суслов, Д. И. Руденко*
Эффективность и безопасность Вилтепсо® при миодистрофии Дюшенна: обзор клинических исследований 38
- В. С. Халилов, А. Н. Кисляков, О. А. Рылева, Н. А. Медведева, А. А. Холин*
Ангиоцентрическая глиома: клинко-патоморфологические и нейрорадиологические особенности редкой эпилептогенной опухоли (обзор литературы с описанием клинического случая) 51

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Д. А. Красавина, Д. О. Иванов, О. Р. Орлова, В. К. Валиев*
Влияние препарата Лонгидаза® на скелетную мускулатуру у детей с детским церебральным параличом 60
- М. Ю. Бобылова, М. О. Абрамов, О. А. Пылаева, К. Ю. Мухин, А. С. Петрухин*
Случай энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне у мальчика с синдромом Смит—Магенис. 68
- Д. А. Красавина, Д. О. Иванов, О. Р. Орлова, В. К. Валиев, О. Н. Васильева*
Первый опыт применения в России ботулинического токсина типа А в комплексной терапии у ребенка с болезнью Вильсона—Коновалова, выявленной в 12-летнем возрасте 78

ЮБИЛЕЙ

- К 80-летию со дня рождения Андрея Сергеевича Петрухина 89

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova, L. Yu. Glukhova*
New possibilities of using perampanel in children. Efficacy and tolerability of perampanel in the treatment of epilepsy (literature review and experience of Svt. Luka's Association of Medical Institutions) 8

REVIEWS AND LECTURES

- A.A. Benidze, A.S. Kotov*
Balo's concentric sclerosis: nosological affiliation, diagnostic criteria and treatment approaches. Lecture with a description of a clinical case. 33
- V.M. Suslov, D.I. Rudenko*
Efficacy and safety of Vilepso® in Duchenne muscular dystrophy: review of clinical studies 38
- V.S. Khalilov, A.N. Kislyakov, O.A. Ryleva, N.A. Medvedeva, A.A. Kholin*
Angiocentric glioma: clinical, pathomorphological and neuroradiological features of a rare epileptogenic tumor (a review and clinical case) 51

CLINICAL CASES

- D.A. Krasavina, D.O. Ivanov, O.R. Orlova, V.K. Valiev*
Effects of Longidase® on skeletal muscles in children with cerebral palsy 60
- M. Yu. Bobylova, M.O. Abramov, O.A. Pylaeva, K. Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin*
The case of development and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep in a boy with Smith–Magenis syndrome 68
- D.A. Krasavina, D.O. Ivanov, O.R. Orlova, V.K. Valiev, O.N. Vasilyeva*
First experience of botulinum toxin type A therapy in Russia in comprehensive therapy for Wilson–Konovalov disease diagnosed at the age of 12 years 78

JUBILEE

- To the 80th anniversary of the birth of Professor Andrey Sergeevich Petrukhin** 89

Новые возможности применения перампанела у детей. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии (обзор литературы и опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки)

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

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

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Цель работы – анализ эффективности и переносимости перампанела в дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией, которые находились под наблюдением в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки (включая Институт детской неврологии и эпилепсии/Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки), с акцентом на очередность назначения перампанела (с выделением групп ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом).

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 270 пациентов в возрасте 4–43 года (из них 125 пациентов мужского пола и 145 пациентов женского пола; 255 детей и подростков от 4 до 18 лет; 15 пациентов старше 18 лет; учитывался возраст пациентов на момент назначения перампанела; средний возраст – 10,8 года), принимавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки.

Распределение пациентов по этиологии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия – 114 пациентов, генетическая и предположительно генетическая эпилепсия – 120 пациентов (включая синдромы Драве и Ангельмана, болезнь Лафора, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022*, хромосомные микроделеции и др.), фокальная эпилепсия неустановленной этиологии – 36 пациентов. Во всех случаях перампанел применялся в качестве дополнительного антиэпилептического препарата (АЭП), чаще всего в комбинации с вальпроатом. На втором месте были препараты карбамазепин и окскарбазепин, вигабатрин, этосуксимид (в большинстве случаев в сочетании с вальпроатом), левитирацетам, топирамат; значительно реже – другие АЭП. Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в общей характеристике лекарственного препарата (увеличение дозы по 2 мг каждые 1–2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла 4–12 мг/сут однократно на ночь. Большинство пациентов принимали перампанел в дозе 6 мг.

Общая длительность терапии перампанелом варьировала от 4 мес до 11 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент); 2-я группа – назначение перампанела в качестве 3-го по очередности препарата в дополнительной терапии (54 пациента); 3-я группа – назначение перампанела не ранее чем 4-м и более по очередности АЭП в дополнительной терапии (195 пациентов). 1-я и 2-я группы рассматривались как группы ранней дополнительной терапии перампанелом, 3-я группа – как группа поздней дополнительной терапии перампанелом.

Критериями эффективности были доля (в процентах) респондеров (пациентов, у которых получен высокий терапевтический ответ со снижением частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходной, включая пациентов в ремиссии), доля пациентов с достигнутой ремиссией приступов (ремиссией считалось отсутствие приступов на протяжении не менее 6 мес). Пациенты, у которых частота приступов уменьшалась менее чем на 50 %, были отнесены в группу «без существенного эффекта». Пациенты, у которых терапевтический эффект отсутствовал или отмечалась аггравация (повышение частоты и/или тяжести приступов) при введении перампанела или при замене другого АЭП на перампанел, были отнесены в группу «отсутствие эффекта или аггравация». Также оценивался показатель удержания на терапии через 6 и 12 мес лечения. Критериями переносимости были частота побочных эффектов и доля пациентов, у которых перампанел был отменен в связи с выраженными побочными эффектами.

Результаты. В общей группе пациентов ($n = 270$) доля респондеров составила 76 % (206 из 270), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 21,4 % (58 из 270), доля пациентов без существенного эффекта – 19,6 % (53 из 270), доля пациентов без эффекта или с аггравацией приступов – 4 % (11 из 270). В 1-й группе ранней дополнительной терапии перампанелом (назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент)) ремиссия длительностью не менее 6 мес была достигнута у 38 % (8 из 21) пациентов, общая доля респондеров (с ответом на терапию перампанелом не менее 50 %) составила 95,2 % (20 из 21); отсутствие существенного эффекта отмечено только у 1 пациента. Во 2-й группе ранней дополнительной терапии перампанелом (54 пациента) доля респондеров составила 83 % (45 из 54), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 25,9 % (14 из 54), доля пациентов без существенного эффекта – 16,7 % (9 из 54); случаев аггравации не зарегистрировано. Суммарный анализ эффективности в 2 группах ранней дополнительной терапии перампанелом (75 пациентов) показал, что доля респондеров составила 86,7 % (65 из 75), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 29,3 % (22 из 75), доля пациентов без существенного эффекта – 10 из 75 (13,3 %); случаев аггравации не зарегистрировано. В 3-й группе поздней дополнительной терапии перампанелом (195 пациентов) доля респондеров составила 72,3 % (141 из 195), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 18,4 % (36 из 195), доля пациентов без существенного эффекта – 22 % (43 из 195), доля пациентов без эффекта или с аггравацией приступов – 5,6 % (11 из 195).

Таким образом, отмечались значительные различия по показателям эффективности в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом: доля пациентов с ремиссией и доля респондеров составили 29,3 и 86,7 % соответственно в группе ранней дополнительной терапии и 18,4 и 72,3 % в группе поздней дополнительной терапии. Хотя в связи с существующими общими тенденциями перампанел в большинстве случаев был назначен в поздней дополнительной терапии (не ранее чем 4-м по счету АЭП), и, соответственно, группы ранней и поздней дополнительной терапии значительно различались по числу пациентов, полученные нами результаты позволяют прогнозировать значительное повышение эффективности перампанела при изменении тенденции в сторону назначения перампанела в ранней дополнительной терапии, на возможно более раннем этапе заболевания.

Следует отметить, что, несмотря на то что большая часть пациентов получала перампанел при его назначении в поздней дополнительной терапии, общие показатели эффективности лечения перампанелом в общей группе были высокими: доля респондеров составила 76 % (206 из 270), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 21,4 %.

Также отмечена достаточно хорошая переносимость лечения, которая существенно не различалась при назначении перампанела в ранней или поздней дополнительной терапии. Хотя побочные эффекты (ПЭ) в общей группе зарегистрированы у 129 (47,8 %) из 270 пациентов, в большинстве случаев они расценивались по тяжести как легкие и умеренные, и, что еще более важно, в 80 из этих случаев ПЭ расценивались как желательные, включая улучшение сна (седативный эффект перампанела в сочетании с приемом препарата перед ночным сном) и снижение мышечного тонуса (45 % родителей детей с детским церебральным параличом (ДЦП) отметили уменьшение спастического гипертонуса у ребенка на фоне приема перампанела). Основные ПЭ, зарегистрированные у наблюдаемых нами пациентов, включали сонливость, вялость, снижение мышечного тонуса, головокружение, снижение аппетита. Случаев выраженного ухудшения когнитивных функций, связанных с терапией перампанелом, не зарегистрировано. Основную проблему представляли поведенческие ПЭ (агрессия, возбудимость, поведенческие нарушения), отмеченные у 22 (8,14 %) пациентов. В 7 случаях данные проявления уменьшились при снижении дозы перампанела, и пациенты продолжили лечение этим препаратом. Только в 15 случаях перампанел был отменен в связи с ПЭ (агрессия, возбудимость, поведенческие нарушения), что составило 5,5 % в общей группе. В том числе зарегистрировано 2 (0,7 %) случая развития психоза и 1 (0,37 %) случай появления панических атак и эпизодов дереализации.

Показатель удержания на терапии перампанелом >6 мес составил 230 (85,2 %) из 270 пациентов в общей группе, показатель удержания на терапии >12 мес – 205 (75,9 %) из 270.

Выводы. Перампанел высокоэффективен при генетической и структурной фокальной эпилепсии у пациентов разного возраста, включая детей и подростков. Препарат отличается удобным режимом приема (однократно в сутки, перед сном) и простым режимом медленной титрации, в целом хорошо переносится при длительной терапии. Результаты нашего наблюдения показали, что эффективность перампанела может быть значительно выше при раннем введении препарата в схему лечения (в ранней дополнительной терапии), на более раннем этапе течения заболевания, до формирования фармакорезистентности. Полученные результаты по параметрам эффективности существенно различались в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом. Наши результаты показали, что перампанел высокоэффективен у пациентов с некоторыми формами генетической эпилепсии.

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

Ключевые слова: эпилепсия, перампанел, эффективность и переносимость, ранняя дополнительная терапия перампанелом

Для цитирования: Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю., Глухова Л.Ю. Новые возможности применения перампанела у детей. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии (обзор литературы и опыт Объединения медицинских учреждений им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):8–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-8-32>

New possibilities of using perampanel in children. Efficacy and tolerability of perampanel in the treatment of epilepsy (literature review and experience of Svt. Luka's Association of Medical Institutions)

K. Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M. Yu. Bobylova, L. Yu. Glukhova

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119579, Russia

Contacts: Konstantin Yuryevich Mukhin center@epileptologist.ru

Aim. To assess the efficacy and tolerability of perampanel as an additional therapy in epilepsy patients treated in Svt. Luka's Association of medical institutions (including Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy/Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy) with a focus on the order of perampanel administration (in groups of early and late additional therapy with perampanel).

Materials and methods. This study included 270 patients aged 4 to 43 years (125 males and 145 females; 255 children and adolescents aged 4–18 years; 15 adult patients; mean age at the time of perampanel therapy initiation was 10.8 years) who received perampanel and for whom we managed to collect clinical data for at least 6 months.

The study sample included 114 patients with structural and presumably structural focal epilepsy, 120 patients with genetic and presumably genetic epilepsy (including Dravet and Angelman syndromes, Lafora disease, mutations in genes *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *SCN2A*, *KIAA2022*, chromosomal microdeletions, etc.), and 36 patients with focal epilepsy of unknown etiology. In all patients, perampanel was used as an additional antiepileptic drug (AED), primarily in combination with valproate. The next most common AEDs were carbamazepine, oxcarbazepine, vigabatrin, ethosuximide (mainly in combination with valproate), levetiracetam, and topiramate; other AEDs were used significantly less often. Drug titration was performed in accordance with recommendations (dosage increase by 2 mg each 1–2 weeks) up to the therapeutic dose of 4–12 mg/day taken before sleep. The majority of patients received perampanel at a dose of 6 mg.

Total duration of perampanel therapy varied between 4 and 11 months. Patients were divided into three groups: patients in group 1 received perampanel as a second drug in additional therapy ($n = 21$); patients in group 2 received perampanel as a third drug in additional therapy ($n = 54$); patients in group 3 received perampanel as at least fourth drug in additional therapy ($n = 195$). Groups 1 and 2 were considered as groups of early additional perampanel therapy, whereas group 3 was considered as a group of late additional perampanel therapy.

To evaluate perampanel efficacy, we measured proportions of responders (who demonstrated at least 50 % reduction seizure frequency compared to baseline, including patients in remission) and patients who achieved remission (no seizures over the last 6 months). Patients with a less than 50 % reduction in seizure frequency were considered as those with no significant effect. Patients who had no therapeutic effect or had aggravation (more frequent or severe seizures) in response to perampanel initiation or change of other AED to perampanel were considered as those with no effect or aggravation. We also assessed 6-month and 12-month retention rates. The main tolerability criteria were the number of side effects and proportion of patients who discontinued perampanel due to pronounced side effects.

Results. The overall proportion of responders was 76 % (206 out of 270); 21.4 % of patients achieved remission (58 out of 270). No significant effect was observed in 19.6 % of patients (53 out of 270), while 4 % of patients (11 out of 270) had no effect or even aggravation. In group 1 (early therapy with perampanel as a second additional drug; $n = 21$), 8 out of 21 patients (38 %) achieved an at least 6-month remission; the proportion of responders reached 95.2 % (20 out of 21), while 1 patient had no significant effect. In group 2 (early therapy with perampanel as a third additional drug; $n = 54$), there were 83 % of responders (45 out of 54) and 25.9 % patients with remission (14 out of 54); 16.7 % of patients demonstrated no significant effect (9 out of 54); none of the patients had aggravation. Cumulative analysis of the data in groups 1 and 2 (early additional therapy with perampanel; $n = 75$) showed that the proportion of responders reached 86.7 % (65 out of 75), while the proportion of patients with remission was 29.3 % (22 out of 75). Ten out of 75 patients from groups 1 and 2 (13.3 %) had no significant effect; none of the patients had aggravation. In group 3 (late additional therapy with perampanel; $n = 195$), the proportion of responders and patients with remission was 72.3 % (141 out of 195) and 18.4 % (36 out of 195), respectively. Forty-three patients in group 3 (22 %) demonstrated no significant effect; 11 patients had no effect or aggravation (5.6 %).

Thus, we observed significant differences in treatment efficacy between the groups of early and late additional perampanel therapy: 29.3 % vs 18.4 % of patients with remission and 86.7 % vs 72.3 % of responders in early and late therapy groups, respectively.

Although perampanel was initiated late in the majority of patients (as forth or subsequent AED used) due to the existing recommendations and, therefore, groups of early and late additional therapy differed significantly in the number of patients, our findings predict a significant increase in perampanel efficacy if it is initiated as an early additional therapy.

Of note, despite the fact that the majority of patients started to receive perampanel late, the overall perampanel efficacy was relatively high as demonstrated by 76 % of responders and 21.4 % of patients with remission.

Perampanel was characterized by good tolerability, which did not differ between the groups. A total of 129 out of 270 patients (47.8 %) reported side effects, most of them were mild or moderate. Importantly, 80 cases of side effects were considered desirable, including improved sleep (sedative effect of perampanel in combination with taking the drug before bedtime) and decreased muscle tone (45 % of parents of children with cerebral palsy reported decreased spastic hypertension in their children). The most common side effects included drowsiness, lethargy, decreased muscle tone, dizziness, and decreased appetite. We observed no cases of pronounced cognitive impairments related to perampanel. Behavioral side effects, such as aggression, excitability, and behavioral disorders, were registered in 22 patients (8.14 %) and were considered the most problematic. In 7 patients, these side effects were mitigated by perampanel dose reduction. Perampanel was discontinued in 15 patients (5.5 %) due to behavioral side effects, including 2 patients (0.7 %) who developed psychosis and one patient (0.37 %) with panic attacks and episodes of derealization. The 6-month and 12-month perampanel retention rates were 85.2 % (230 out of 270) and 75.9 % (205 out of 270), respectively.

Conclusion. Perampanel is highly effective in patients with genetic and structural focal epilepsy, regardless of their age. Perampanel is characterized by a convenient mode of administration (once a day, before bedtime) simple slow titration mode, and is well tolerated during long-term therapy. Our results suggest that perampanel is significantly more effective if initiated early (as early additional therapy) at an earlier disease stage before the development of pharmacoresistance. We observed significant differences in perampanel efficacy between the groups of early and late therapy. We found that perampanel was highly effective in patients with some forms of genetic epilepsy. Perampanel should be used not only in patients with drug-resistant epilepsy, but also as an additional drug in comprehensive therapy, which will lead to an improved treatment efficacy and better tolerability.

Keywords: epilepsy, perampanel, efficacy and tolerability, early additional therapy with perampanel

For citation: Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu., Glukhova L.Yu. New possibilities of using perampanel in children. Efficacy and tolerability of perampanel in the treatment of epilepsy (literature review and experience of Svt. Luka's Association of Medical Institutions). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024; 19(3):8–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-8-32>

Введение

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами (ФП) [32, 33]. В этих случаях особое значение имеет создание антиэпилептических препаратов (АЭП) с новыми, принципиально иными, механизмами действия, а также рациональные комбинации существующих АЭП с супрааддитивным и синергичным эффектами [19, 20, 32, 33].

Примерно у 50 % пациентов с эпилепсией инициальная терапия АЭП не позволяет достигнуть стойкой ремиссии приступов [19]. Дальнейшая тактика у данных пациентов заключается в переходе на альтернативную монотерапию или в добавлении второго препарата, и в настоящее время отсутствуют четкие доказательства преимущества одной из этих стратегий перед другой [14, 43].

Перампанел (Файкомпа®, ООО «Эйсай») – АЭП, имеющий принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличающийся от других АЭП: это мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата постсинаптических мембран нейронов

на уровне неокортекса и в гиппокампе. Перампанел – первый и единственный на данный момент АЭП со специфическим действием на обмен глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе) и опосредованное глутаматом возбуждение в центральной нервной системе. Глутамат играет важную роль в генерации и распространении эпилептиформной активности [15]. Подобный ингибирующий эффект на рецепторы глутамата приводит к уменьшению нейрональной возбудимости [23, 26].

Фармакокинетические параметры. Перампанел полностью абсорбируется при пероральном приеме. Препарат связывается с белками плазмы на 95 % и метаболизируется в печени (98 % препарата) путем первичного окисления с последующей глюкуронизацией. Предполагается, что метаболизм перампанела осуществляется преимущественно при помощи изоэнзима CYP3A4, также может участвовать CYP3A52. В терапевтической концентрации перампанел не оказывает ингибирующего или индуцирующего влияния на основные изоэнзимы CYP или UGT, однако оказывает слабый ингибирующий эффект на CYP2C8, UGT1A9 и слабый индуцирующий эффект на CYP2B6 и CYP3A4/5. Примерно 2 % перампанела выводится в неизменном виде с мочой. Пиковая концентрация

в плазме достигается через 0,25–2,0 ч после приема препарата [23, 38, 39].

В фармакокинетических исследованиях выявлен ряд лекарственных взаимодействий перампанела с другими АЭП и препаратами других групп [38]. Мощные индукторы CYP3A4 способны ускорять метаболизм перампанела: фенитоин и окскарбазепин могут увеличивать клиренс препарата примерно в 2 раза, что приводит к снижению среднего показателя площади под кривой (AUC) на 50 %; карбамазепин – примерно в 3 раза, что приводит к снижению средних показателей $C_{\max}$ и AUC на 26 и 67 % соответственно, средний период полувыведения уменьшается до 25 ч, возможно снижение плазменной концентрации перампанела на 2/3 (в исследованиях на здоровых добровольцах); топирамат – примерно на 20 %, что приводит к снижению среднего показателя AUC на 20 %. Перампанел может уменьшать плазменную концентрацию карбамазепина, клобазама, ламотриджина и вальпроевой кислоты не более чем на 10 %, мидазолама – на 13 %. Клиренс окскарбазепина может уменьшаться на 26 %, при этом средняя плазменная концентрация увеличилась на 35 % при совместном применении с перампанелом. Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий перампанела с другими АЭП не описано [38].

В связи с тем, что индукторы (фенитоин, окскарбазепин, карбамазепин и в меньшей степени топирамат) ферментов печени могут влиять на фармакокинетику перампанела и изменять (снижать) его концентрацию в крови, для повышения эффективности лечения перампанелом может потребоваться коррекция дозы в зависимости от сопутствующих АЭП. Это очень важно учитывать в связи с тем, что в настоящее время перампанел зарегистрирован как препарат для дополнительной терапии. Согласно общей характеристике лекарственного препарата Файкомпа®, вальпроевая кислота не влияет на уровень концентрации перампанела, а перампанел снижает уровень концентрации вальпроевой кислоты менее чем на 10 % [9].

В табл. 1 представлены данные лекарственных взаимодействий перампанела по результатам популяционного фармакокинетического анализа 20 исследований фазы I на здоровых добровольцах при приеме препарата Файкомпа® в дозе до 36 мг, а также 1 исследования фазы II и 6 исследований фазы III у детей, подростков и взрослых пациентов с ФП или первично-генерализованными тонико-клоническими приступами (ПГТКП) при приеме препарата Файкомпа® в однократной суточной дозе до 16 мг [9].

Показания к применению. Перампанел (Файкомпа®) был одобрен для лечения эпилепсии в США и странах Европы в 2012 г. [27, 44]. В 2013 г. препарат был лицензирован в России для дополнительной те-

рапии у пациентов в возрасте 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. С 29.06.2015 введено новое показание для перампанела: применение в политерапии генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) у пациентов в возрасте 12 лет и старше с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИГЭ) [2].

С 07.12.2020 в России перампанел был одобрен для применения у детей в возрасте от 4 лет и старше (с массой тела от 30 кг) в политерапии фокальных и вторично-генерализованных приступов и в политерапии ГТКП у детей в возрасте от 7 лет и старше (с массой тела от 30 кг) с ИГЭ [9]. 23 мая 2024 г. компания «Эйсай» расширила перечень лекарственных форм для препарата Файкомпа® (перампанел), зарегистрировав суспензию для приема внутрь (0,5 мг/мл – 340 мл). В связи с регистрацией суспензии было снято ограничение по массе тела пациентов. Таким образом, в настоящее время значительно расширяются возможности применения перампанела у детей.

Терапевтические дозы и схема титрации (для таблетированной формы перампанела). Препарат выпускается и доступен в России в форме таблеток, содержащих 2, 4, 6 и 8 мг действующего вещества. Важным преимуществом является прием препарата 1 раз в сутки вечером перед сном. Период полувыведения, согласно общей характеристике лекарственного препарата, составляет в среднем 105 ч, это позволяет принимать препарат 1 раз в день (что очень удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии).

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

Краткий обзор клинических исследований перампанела. Эффективность и переносимость перампанела при резистентных к медикаментозной терапии ФП была доказана в клинических исследованиях III фазы [24, 28, 31, 41]. Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата в дозе от 4 до 12 мг/сут достоверно снижает частоту ФП у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости. Открытые обсервационные российские и зарубежные исследования и исследования длительной терапии также продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при длительной терапии (до 3 лет) и длительное сохранение терапевтического эффекта [1, 4, 6, 8, 11, 12].

Таблица 1. Лекарственные взаимодействия перампанела. Влияние антиэпилептических препаратов на клиренс перампанела [9]

Table 1. Drug interactions with perampanel. Effect of antiepileptic drugs on the perampanel clearance [9]

Совместно применяемый антиэпилептический препарат Co-administered antiepileptic drugs	Влияние антиэпилептического препарата на концентрацию препарата Файкомпа® Effect of the antiepileptic drug on the concentration of Fycompa®	Влияние препарата Файкомпа® на концентрацию антиэпилептического препарата Effect of Fycompa® on the concentration of the antiepileptic drug
Карбамазепин Carbamazepine	Снижение в 3 раза Three-fold decrease	Снижение менее чем на 10 % Less than 10 % decrease
Клобазам Klobazam	Не влияет No effect	Снижение менее чем на 10 % Less than 10 % decrease
Клоназепам Clonazepam	Не влияет No effect	Не влияет No effect
Ламотриджин Lamotrigine	Не влияет No effect	Снижение менее чем на 10 % Less than 10 % decrease
Леветирацетам Levetiracetam	Не влияет No effect	Не влияет No effect
Оскарбазепин Oxcarbazepine	Снижение в 2 раза Two-fold decrease	Увеличение на 35 %* 35 % increase*
Фенобарбитал Phenobarbital	Снижение на 20 % 20 % decrease	Не влияет No effect
Фенитоин Phenytoin	Снижение в 2 раза Two-fold decrease	Не влияет No effect
Топирамат Topiramate	Снижение на 20 % 20 % decrease	Не влияет No effect
Вальпроат Valproate	Не влияет No effect	Снижение менее чем на 10 % Less than 10 % decrease
Зонисамид Zonisamide	Не влияет No effect	Не влияет No effect

*Без учета активного метаболита моногидрокарбамазепина.

*Without considering the active metabolite of monohydroxycarbamazepine.

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

J. E. Pina-Garza и соавт. (2020) опубликовали результаты post-hoc-анализа 6 рандомизированных двойных слепых исследований II и III фазы, оценивающих эффективность и безопасность дополнительной терапии перампанелом (в дозе 2–12 мг/сут) у подростков в возрасте от 12 до 17 лет с резистентными ФП с вторичной генерализацией или без нее либо ПГТКП. В исследование были включены данные, полученные у подростков, участвовавших в клинических исследованиях 304 (NCT00699972), 305 (NCT00699582), 306 (NCT00700310), 335 (NCT01618695),

235 (NCT01161524), 332 (NCT01393743). Параметры оценки эффективности (в зависимости от типа приступов) включали медиану процентного изменения частоты приступов через 28 дней от исходного уровня (от начала приема препарата) и долю пациентов, достигших ремиссии. Параметры оценки безопасности лечения (для всех типов приступов в целом) включали мониторинг связанных с лечением ПЭ.

В анализ безопасности терапии были включены 372 пациента подросткового возраста (114 получали плацебо, 258 — перампанел). Полный анализ данных включал 346 пациентов с ФП (плацебо — 103, перампанел — 243), из которых у 125 возникали вторично-генерализованные приступы до начала терапии исследуемым препаратом (на исходном уровне) (плацебо — 37, перампанел — 88) и у 22 — ПГТКП (плацебо — 9, перампанел — 13). По сравнению с плацебо при приеме перампанела в дозе 8 и 12 мг/сут было получено

более высокое значение медианы редукции частоты приступов через 28 дней лечения для ФП (18,0 % против 35,9 и 53,8 %; $p < 0,01$) и вторично-генерализованных приступов (24,4 % против 72,8 % ($p < 0,001$) и 57,8 % ($p < 0,01$)), а также зарегистрирована большая доля пациентов, достигших ремиссии (ФП: 7,8 % против 13,2 и 11,8 % (статистически не значимо); вторично-генерализованные приступы: 8,1 % против 40,7 % ($p < 0,001$) и 41,7 % ($p < 0,01$)). В отношении ПГТКП по сравнению с плацебо перампанел в дозе 8 мг/сут также ассоциировался с более высоким показателем медианы редукции частоты приступов через 28 дней (29,8 % — плацебо, 88,0 % — перампанел) и большей долей пациентов, достигших ремиссии (11,1 % против 23,1 %). Связанные с лечением ПЭ были зарегистрированы у 76 (66,7 %) пациентов, получавших плацебо, и у 192 (74,4 %) пациентов, получавших перампанел (наиболее частые ПЭ: головокружение, сонливость, головная боль и назофарингит). Серьезные связанные с лечением ПЭ зарегистрированы у 5 (4,4 %) пациентов, получавших плацебо, и у 11 (4,3 %) пациентов, получавших перампанел.

Результаты анализа показали, что дополнительная терапия перампанелом эффективна и в целом хорошо переносится у пациентов подросткового возраста с фокальными, вторично-генерализованными приступами или ПГТКП и представляет собой перспективный метод лечения у подростков с неконтролируемыми приступами.

Целью проведенного в Корее многоцентрового исследования Real-Life Effectiveness and Tolerability of Perampanel in Pediatric Patients Aged 4 Years or Older with Epilepsy [27] было определение эффективности и переносимости длительного лечения перампанелом в поли-терапии у детей с эпилепсией в возрасте с 4 лет и старше в условиях реальной клинической практики, а также выявление факторов, влияющих на терапевтический ответ. Проведено многоцентровое ретроспективное обсервационное исследование с участием эпилептологических центров для детей при 4 национальных университетах Кореи. В исследование было включено 220 детей, подростков и молодых взрослых (117 — мужского пола, 103 — женского пола) в возрасте от 4 до 20 лет. Выделены 2 группы пациентов: 4–16 ($n = 119$) и 17–20 ($n = 91$) лет. У большинства пациентов (84 %) диагностированы резистентные формы эпилепсии. Продолжительность терапии перампанелом составила в среднем $11,5 \pm 6,9$ мес, стартовая доза перампанела — $2,0 \pm 0,2$ мг/сут, терапевтическая доза — $5,5 \pm 2,8$ мг/сут. Доля пациентов с высоким эффектом лечения составила 43,6 % (без существенных различий в 2 группах), ремиссия достигнута у 17,7 %. По результатам исследования авторы выделили факторы, определяющие хороший терапевтический ответ на перампанел у детей: 1) нормальный ин-

теллект; 2) небольшое число сопутствующих АЭП; 3) низкая частота приступов до начала лечения перампанелом. ПЭ выявлены у 88 (40 %) пациентов, возникли на фоне приема препарата в дозе $5,3 \pm 3,2$ мг/сут, почти во всех случаях были легкими и прошли при снижении дозы или отмене перампанела. Среди чаще встречающихся ПЭ отмечены сонливость (наиболее часто), головокружение, атаксия, агрессия, аггравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, тошнота и рвота. Сонливость чаще встречалась у детей, чем у подростков и взрослых, и в целом была наиболее частым ПЭ. Далее по частоте встречаемости следовали головокружение, атаксия, агрессия, гнев, злость, раздражительность, аггравация приступов, бессонница, головная боль, депрессия, снижение аппетита, ухудшение когнитивных функций, тошнота и рвота. Зарегистрирован 1 случай суицидальной попытки у пациентки 16 лет (прежде у данной больной не было суицидальных попыток, однако ранее она была консультирована психиатром, страдала тревожным расстройством и нарушением импульсивного контроля). Показатель удержания на терапии через 3, 6 и 12 мес составил 85,0; 71,8 и 50,5 % соответственно. Авторы сделали выводы о том, что дополнительная терапия перампанелом эффективна и хорошо переносится у пациентов с эпилепсией в возрасте от 4 лет и старше.

В 2021 г. мы опубликовали результаты наблюдения 136 пациентов (4–18 лет; 75 — мужского пола и 61 — женского пола), принимавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в нашем Институте. Эти пациенты также включены в результаты нашего последнего анализа, опубликованного в данной статье. Пациенты были разделены на 2 группы: дети (4–11 лет, $n = 105$) и подростки (12–18 лет, $n = 31$). Этиология эпилепсии включала следующие категории: структурная фокальная эпилепсия — 60 пациентов, генетическая эпилепсия — 61 пациент, фокальная эпилепсия неустановленной этиологии — 12 пациентов, идиопатическая эпилепсия — 3 пациента. Во всех случаях перампанел применялся в качестве дополнительного АЭП, часто в комбинации с вальпроатом. Результаты были представлены по 2 возрастным категориям. У детей (4–11 лет, $n = 105$) ремиссия приступов была достигнута в 29 (27,6 %) случаях, эффективность ≥ 50 % — у 55 (52,4 %) пациентов, снижение частоты приступов < 50 % или отсутствие эффекта — у 17 (16,2 %) пациентов, аггравация приступов — у 4 (3,8 %) пациентов. Таким образом, в целом выраженный терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 84 (80 %) из 105 пациентов. По субъективной оценке родителей, в 23 случаях на фоне уменьшения частоты приступов

у детей были отмечены улучшение развития, приобретение новых навыков (из 67 детей с когнитивными нарушениями – 34 %). У 8 детей, ранее страдавших нарушением ночного сна (трудности засыпания, беспокойный сон, частые пробуждения), по субъективной оценке родителей, было отмечено улучшение сна. У подростков ($n = 31$) ремиссия приступов была достигнута в 9 (29 %) случаях, эффективность ≥ 50 % – у 15 (48,4 %) пациентов, снижение частоты приступов < 50 % или отсутствие эффекта – у 6 (19,4 %) пациентов, аггравация приступов – у 1 (3,2 %) пациента. Таким образом, в целом терапевтический эффект (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) был достигнут у 24 (77 %) из 31 пациента. Эффективность перампанела в общей группе у детей и подростков (4–18 лет, $n = 136$) (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) была продемонстрирована у 108 (79,4 %) из 136 пациентов. Общий показатель ремиссии приступов в группе детей и подростков составил 38 (27,9 %) из 136. Введение перампанела в политерапии привело к исчезновению эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме или значительной редукции индекса эпилептиформной активности у 38 из 112 прошедших контрольное электроэнцефалографическое исследование пациентов (более чем в 1/3 случаев). ПЭ зарегистрированы у 41 (30,1 %) из 136 пациентов. Препарат был отменен в связи с проблемами переносимости у 15 (11 %) из 136 пациентов детского и подросткового возраста, преимущественно в связи с психиатрическими ПЭ (5,9 % от общего числа пациентов). Показатель удержания на терапии перампанелом > 12 мес в общей группе детей и подростков составил 107 (78,7 %) из 136. Таким образом, в рамках промежуточного анализа мы сделали выводы о высокой эффективности и хорошей переносимости перампанела при генетической и структурной фокальной эпилепсии у детей и подростков. Препарат отличается удобным режимом приема и медленной титрацией, хорошо переносится при длительной терапии. Результаты нашего наблюдения показали, что перампанел также эффективен у детей до 12 лет, в том числе в низкой дозе 2–4 мг/сут, хорошо переносится в этой возрастной группе и удобно дозируется. Полученные результаты по параметрам эффективности и переносимости существенно не различались у детей и подростков. Наши результаты продемонстрировали эффективность перампанела у пациентов с некоторыми формами генетической эпилепсии.

В 2022 г. большой группой российских авторов [11] были опубликованы данные ретроспективного анализа эффективности и переносимости перампанела у детей и подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики, включавшие 106 детей 4–18 лет, получавших перампанел в составе комбини-

рованной терапии эпилепсии в 18 различных российских центрах. Анализировались частота приступов в 1–3-й месяц, через 6 и 12 мес лечения, наличие и тип нежелательных явлений (НЯ). Основными оцениваемыми параметрами эффективности были купирование приступов и значимое (≥ 50 %) снижение частоты приступов, все остальные случаи (< 50 % снижение или отсутствие изменений частоты приступов, учащение приступов) считались отсутствием эффекта. Оцениваемыми параметрами безопасности были доля пациентов с наличием или отсутствием НЯ, частота отмены перампанела из-за НЯ. Для сравнения было выделено 3 возрастные группы: дети 4–6, 7–11 и 12–17 лет. Эффективность применения перампанела составила 69 % (23,6 % – купирование приступов, 45,3 % – снижение частоты приступов на ≥ 50 %). При этом средняя продолжительность наблюдения эффекта составила $7,3 \pm 4,1$ мес. Не выявлено достоверной разницы в эффективности между возрастными группами. Однако несколько большая эффективность перампанела отмечалась в группе подростков: отсутствие эффекта в виде купирования или значимого снижения частоты приступов отмечено только у 25,5 % против 40 % у детей 4–11 лет. Среди пациентов с неэффективностью аггравация приступов наблюдалась у 3,8 %. НЯ отмечались только у 23 % пациентов, при этом реже всего в группе подростков (11,8 %) и чаще всего у детей в возрасте 7–11 лет (40 %). Наиболее частым НЯ была заторможенность и/или сонливость. Отмена перампанела из-за НЯ потребовалась в 7,6 % случаев. Авторы сделали выводы о том, что перампанел в повседневной клинической практике продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость у детей с 4 лет и подростков с парциальными (фокальными) и вторично-генерализованными приступами. Возникающие НЯ не являлись серьезными и крайне редко приводили к отмене препарата. Результаты сопоставимы с результатами исследований III фазы и предыдущими наблюдениями в условиях повседневной практики.

Исследование А. Trigg и соавт. (2021) показало высокое качество жизни у детей с фокальными приступами и первично-генерализованными судорожными приступами, получающих перампанел в дополнительной терапии.

Новые возможности применения перампанела у детей. Ограничением для терапии перампанелом в детском возрасте являлся не только возраст от 4 лет, но и масса тела ребенка (от 30 кг). Эти ограничения значительно снижали возможности применения перампанела в педиатрической популяции. Практические врачи часто встречаются с необходимостью выбора АЭП у детей от 4 лет, имеющих массу тела < 30 кг. Очень важным решением этой проблемы становится возможность применения перампанела в форме оральной суспензии

(0,5 мг/мл), которая одобрена для применения у детей с массой тела также и менее 30 кг и предоставляет широкие возможности для более медленной титрации и более точного подбора дозы. Удобство данной лекарственной формы заключается также и в том, что при сохранении однократного в сутки режима дозирования (связанного с длительным периодом полувыведения перампанела) она может применяться у больных, испытывающих затруднения при проглатывании таблеток (в то время как таблетки перампанела не рекомендуются делить и размельчать).

Биоэквивалентность таблетированной формы и суспензии перампанела была подтверждена в ходе клинического исследования 048 фазы I (NCT02279485) [34]. Участвующие в исследовании здоровые добровольцы (в возрасте 18–55 лет) были рандомизированы для приема препарата до ($n = 50$) или после еды ($n = 50$); все участники однократно получали перампанел в дозе 12 мг в форме оральной суспензии и в таблетированной форме, с интервалом 6 нед между введением 2 разных лекарственных форм препарата. Биоэквивалентность оценивалась на основании сравнения основных фармакокинетических параметров: максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой концентрация – время ($AUC_{(0-t)}$). Препараты считались биоэквивалентными, если различия данных параметров не выходили за пределы 80–125 %.

Результаты исследования показали, что таблетированная и жидкая форма перампанела биоэквивалентны при однократном введении до приема пищи. При введении препарата после еды C_{max} была ниже для суспензии, чем для таблеток (однако эти различия были расценены как клинически незначимые). Таким образом, независимо от приема пищи, 2 лекарственных формы перампанела являются биоэквивалентными и взаимозаменяемыми.

У пациентов от 4 лет с парциальными приступами с вторично-генерализованными приступами или без них, у пациентов от 7 лет с ПГТКП и массой тела от 30 кг, а также у подростков и взрослых схема титрации перампанела в суспензии близка к аналогичной для таблетированной формы. Прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 2 мг/сут (4 мл/сут). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 2 мг (4 мл) (1 раз в неделю либо 1 раз в 2 нед с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы от 4 мг/сут (8 мл/сут) до 8 мг/сут (16 мл/сут). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 8 мг/сут (16 мл/сут) возможно дальнейшее повышение дозы до 12 мг/сут (24 мл/сут) с шагом 2 мг/сут (4 мл/сут) (табл. 2, 3).

Однако данная лекарственная форма позволяет применять перампанел также у пациентов с массой тела от 20 до <30 кг и даже <20 кг (от 4 лет с парциаль-

ными приступами с вторичной генерализацией или без нее и от 7 лет с ПГТКП), и схема титрации в данных случаях принципиально отличается.

У детей в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела 20 кг и <30 кг прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 1 мг/сут (2 мл/сут). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 1 мг (2 мл/сут) (1 раз в неделю либо 1 раз в 2 нед с учетом периода полувыведения препарата), до поддерживающей дозы от 4 мг/сут (8 мл/сут) до 6 мг/сут (12 мл/сут). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 6 мг/сут (12 мл/сут) возможно дальнейшее повышение дозы до 8 мг/сут (16 мл/сут) с шагом 1 мг/сут (2 мл/сут).

У детей в возрасте от 4 до 11 лет с массой тела <20 кг прием препарата Файкомпа® следует начинать с дозы 1 мг/сут (2 мл/сут). Доза может быть увеличена в зависимости от клинического ответа и переносимости с шагом 1 мг (2 мл/сут) (1 раз в неделю либо 1 раз в 2 нед с учетом периода полувыведения препарата) до поддерживающей дозы от 2 мг/сут (4 мл/сут) до 4 мг/сут (8 мл/сут). В зависимости от индивидуального клинического ответа и переносимости препарата в дозе 4 мг/сут (8 мл/сут) возможно дальнейшее повышение дозы до 6 мг/сут (12 мл/сут) с шагом 0,5 мг/сут (1 мл/сут).

Таким образом, для детей от 4 лет с массой тела от 20 до <30 кг рекомендуемая поддерживающая доза перампанела составляет 4–6 мг/сут, а максимальная доза перампанела – 8 мг/сут; для детей с массой тела <20 кг рекомендуемая поддерживающая доза перампанела составляет 2–4 мг/сут, а максимальная доза – 6 мг/сут; для детей с массой тела от 30 кг (а также для подростков и взрослых) поддерживающая доза перампанела составляет 4–8 мг/сут и может быть увеличена в зависимости от эффективности и переносимости препарата максимально до 8–12 мг/сут.

Во всех перечисленных категориях (с различным возрастом и массой тела) для пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, не уменьшающие период полувыведения перампанела, титрация дозы перампанела должна происходить не чаще, чем с 2-недельными интервалами. У пациентов, одновременно получающих лекарственные препараты, уменьшающие период полувыведения перампанела, следует титровать (увеличивать) дозу перампанела не чаще, чем 1 раз в неделю.

В 2020 г. были опубликованы результаты исследования 311 (NCT02849626) – глобального открытого многоцентрового несравнительного исследования, оценивающего безопасность, переносимость, фармакокинетику и соотношение фармакокинетических/фармакодинамических параметров при однократном

Таблица 2. Режим дозирования и способ применения перампанела в форме суспензии в зависимости от возраста и массы тела пациентов с парциальными приступами

Table 2. Dosage regimen of perampanel suspension depending on the age and body weight of patients with partial seizures

Показатель Parameter	Взрослый/подросток (от 12 лет) Adult/adolescent (aged 12 years and older)	Дети (от 4 до 11 лет) с массой тела Children (aged 4 to 11 years) with body weight		
		≥30 кг ≥30 kg	от 20 до <30 кг between 20 and <30 kg	<20 кг <20 kg
Рекомендуемая начальная доза Recommended initial dose	2 мг/сут (4 мл/сут) 2 mg/day (4 ml/day)	2 мг/сут (4 мл/сут) 2 mg/day (4 ml/day)	1 мг/сут (2 мл/сут) 1 mg/day (2 ml/day)	1 мг/сут (2 мл/сут) 1 mg/day (2 ml/day)
Титрация (шаг) Titration (step)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)
Рекомендуемая поддерживающая доза Recommended maintenance dose	4–8 мг/сут (8–16 мл/сут) 4–8 mg/day (8–16 ml/day)	4–8 мг/сут (8–16 мл/сут) 4–8 mg/day (8–16 ml/day)	4–6 мг/сут (8–12 мл/сут) 4–6 mg/day (8–12 ml/day)	2–4 мг/сут (4–8 мл/сут) 2–4 mg/day (4–8 ml/day)
Титрация (шаг) Titration (step)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)	0,5 мг/сут (1 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 0.5 mg/day (1 ml/day) (no more than once a week)
Рекомендуемая максимальная доза Recommended maximum dose	12 мг/сут (24 мл/сут) 12 mg/day (24 ml/day)	12 мг/сут (24 мл/сут) 12 mg/day (24 ml/day)	8 мг/сут (16 мл/сут) 8 mg/day (16 ml/day)	6 мг/сут (12 мл/сут) 6 mg/day (12 ml/day)

Таблица 3. Режим дозирования и способ применения перампанела в форме суспензии в зависимости от возраста и массы тела пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами

Table 3. Dosage regimen of perampanel suspension depending on the age and body weight of patients with primary generalized tonic-clonic seizures

Показатель Parameter	Взрослый/подросток (от 12 лет) Adult/adolescent (aged 12 years and older)	Дети (от 7 до 11 лет) с массой тела Children (aged 7 to 11 years) with body weight		
		≥30 кг ≥30 kg	от 20 до <30 кг between 20 and <30 kg	<20 кг <20 kg
Рекомендуемая начальная доза Recommended initial dose	2 мг/сут (4 мл/сут) 2 mg/day (4 ml/day)	2 мг/сут (4 мл/сут) 2 mg/day (4 ml/day)	1 мг/сут (2 мл/сут) 1 mg/day (2 ml/day)	1 мг/сут (2 мл/сут) 1 mg/day (2 ml/day)
Титрация (шаг) Titration (step)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)
Рекомендуемая поддерживающая доза Recommended maintenance dose	До 8 мг/сут (до 16 мл/сут) Up to 8 mg/day (up to 16 ml/day)	4–8 мг/сут (8–16 мл/сут) 4–8 mg/day (8–16 ml/day)	4–6 мг/сут (8–12 мл/сут) 4–6 mg/day (8–12 ml/day)	2–4 мг/сут (4–8 мл/сут) 2–4 mg/day (4–8 ml/day)
Титрация (шаг) Titration (step)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	2 мг/сут (4 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 2 mg/day (4 ml/day) (no more than once a week)	1 мг/сут (2 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 1 mg/day (2 ml/day) (no more than once a week)	0,5 мг/сут (1 мл/сут) (не чаще 1 раза в неделю) 0.5 mg/day (1 ml/day) (no more than once a week)
Рекомендуемая максимальная доза Recommended maximum dose	12 мг/сут (24 мл/сут) 12 mg/day (24 ml/day)	12 мг/сут (24 мл/сут) 12 mg/day (24 ml/day)	8 мг/сут (16 мл/сут) 8 mg/day (16 ml/day)	6 мг/сут (12 мл/сут) 6 mg/day (12 ml/day)

в сутки применении оральной суспензии перампанела (0,5 мг/мл) в дополнительной терапии у пациентов детского возраста (от 4 до <12 лет) с ФП в сочетании с ФП с трансформацией в билатеральные тонико-клонические приступы (БТКП) или без них либо ГТКП [22]. Основное исследование 311 включало 4-недельный период до начала терапии перампанелом (скрининг/исходный уровень) с последующим 23-недельным периодом терапии (11-недельная титрация; 12-недельная фаза поддерживающей терапии) и 4-недельный период катамнестического наблюдения. Конечные точки (основные параметры оценки) включали оценку безопасности/переносимости (первичная конечная точка), средний процент изменения частоты приступов за 28 дней (период терапии) по сравнению с исходным уровнем и долю респондеров со снижением частоты приступов не менее чем на 50 %, а также долю пациентов, достигших ремиссии (период поддерживающей терапии). Пациенты были стратифицированы по возрасту (от 4 до <7; от 7 до <12 лет) и в зависимости от сопутствующего применения АЭП — индукторов ферментов. В исследование было включено 180 пациентов (с ФП — 149; с ФП с трансформацией в БТКП — 54; с ГТКП — 31). Основное исследование завершили 146 (81 %) пациентов. Наиболее частой причиной выбывания из исследования были ПЭ ($n = 14$ (8 %)). Средняя суточная доза перампанела составила $7,0 (\pm 2,6)$ мг/сут, средняя продолжительность приема перампанела — $22,9 (\pm 2,0)$ нед.

Общая частота НЯ, возникших после начала лечения (89 %), была сходной у пациентов с ФП (в сочетании с ФП с трансформацией в БТКП или без них) и ГТКП. НЯ привели к досрочному прекращению лечения лишь у 9 % из них. 66,7 % НЯ расценивались как связанные с приемом перампанела, и более чем в 90 % случаев они были легкой или умеренной степени тяжести. Наиболее частые связанные с лечением побочные эффекты включали сонливость (26 %) и назофарингит (19 %). На фоне лечения отсутствовали клинически значимые изменения когнитивных функций, лабораторных показателей, показателей электрокардиограммы и жизненно важных функций.

Средний процент редукции частоты приступов через 28 дней от начала лечения составил 40 % (ФП), 59 % (БТКП) и 69 % (ГТКП). Доля респондеров с 50 % снижением частоты приступов и доля пациентов, достигших ремиссии, составили: при ФП — 47 и 12 %; при БТКП — 65 и 19 %; при ГТКП — 64 и 55 % соответственно. Улучшение терапевтического ответа/уменьшение частоты приступов по сравнению с исходным уровнем не зависели от возраста и сопутствующего применения АЭП — индукторов ферментов. Результаты основного исследования 311 показали,

что дополнительная терапия перампанелом в суспензии для перорального применения безопасна, хорошо переносится и эффективна у детей от 4 до <12 лет с ФП (с БТКП или без них) или ГТКП. При этом контроль приступов наблюдался в отношении всех типов приступов, во всех возрастных группах и независимо от применения сопутствующих фермент-индуцирующих АЭП. Важно отметить, что результаты исследования показали отсутствие значительных изменений когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем через 23 нед дополнительной терапии перампанелом, согласно измерениям по шкале ABNAS. Также не было отмечено клинически значимых изменений значений лабораторных показателей, основных показателей электрокардиограммы к 23-й неделе по сравнению с исходным периодом [22].

R. Flamini и соавт. (2020) опубликовали данные анализа эффективности и безопасности длительной (продолжительностью 1 год) дополнительной терапии перампанелом у детей, принимавших участие в исследовании 311. В анализ были включены кумулятивные данные всех пациентов, участвовавших в основном исследовании (23-недельная терапия) и продолженной фазе А (52-недельный период терапии). Оценивались частота связанных с лечением ПЭ, средний процент изменения частоты приступов за 28 дней по сравнению с исходным уровнем, а также доля пациентов-респондеров с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 %. Из 180 пациентов, включенных в основное исследование (с ФП — 149; с ФП с трансформацией в БТКП — 54; с ГТКП — 31), 136 пациентов перешли в фазу продолженной терапии А. Из них 14 выбыли из исследования продолженной терапии А, при этом основными причинами отмены препарата были ПЭ в 3,7 % случаев и недостаточная эффективность в 2,9 % случаев. До введения перампанела 55,6 % пациентов получали 2 сопутствующих АЭП. Связанные с лечением НЯ были зарегистрированы у 162 (90,0 %) пациентов, из них наиболее часто встречалась сонливость (27,2 %). Средний процент уменьшения частоты ФП, БТКП и ГТКП в период 1–13 нед терапии составил 43,0; 57,9 и 79,3 % соответственно; эти показатели сохранялись в период 40–52 нед терапии у 69,4; 73,8 и 100 % пациентов соответственно. Показатели ремиссии ФП, БТКП и ГТКП в период 40–52 нед терапии составили 13,0; 24,4 и 38,5 % соответственно. Проведенное исследование показало, что длительная дополнительная терапия перампанелом у детей от 4 до 12 лет с ФП, БТКП или ГТКП эффективна, безопасна и в целом хорошо переносится.

Безусловно, внедрение оральной суспензии перампанела в широкую клиническую практику позволит решить целый ряд проблем, ранее остающихся нерешенными, и повысить качество жизни пациентов с эпилепсией.

Преимущество перампанела в ранней дополнительной терапии. Перампанел относится к АЭП, зарегистрированным для дополнительной терапии различных типов эпилептических приступов, поэтому на практике препарат вводится в схему лечения уже после констатации факта неэффективности целого ряда АЭП и признания конкретного случая резистентным к терапии АЭП. Поэтому во многих случаях оценка эффективности перампанела проводится в группе наиболее тяжелых пациентов с уже сформировавшейся фармакорезистентностью, что не позволяет в полной мере раскрыть потенциал эффективности АЭП. Иными словами, эффективность перампанела оценивается у пациентов с уже признанной неэффективностью большинства других АЭП. В настоящее время появляются работы, нацеленные на выяснение вопроса, повышается ли эффективность перампанела при его более раннем назначении в качестве дополнительного препарата, на том этапе, когда фармакорезистентность еще не сформировалась. Недавно проведенное исследование В. J. Steinhoff и соавт. (2024) позволяет утвердительно ответить на этот вопрос. Авторы из Германии представляют промежуточные результаты исследования PERPRISE (исследование 509; NCT04202159), оценивающего эффективность перампанела в дополнительной терапии у взрослых пациентов (≥ 18 лет) с фокальной эпилепсией или ИГЭ (с БТКП или ГТКП). Перампанел применялся в дуотерапии, в сочетании с 1 другим АЭП; при этом либо перампанел был добавлен к базовому АЭП (в качестве первой дополнительной терапии), либо проводилась замена ранее введенного дополнительного АЭП на перампанел. PERPRISE — это продолжающееся в настоящее время 12-месячное многоцентровое проспективное обсервационное неинтервенционное изучение перампанела в условиях реальной клинической практики в Германии. Промежуточный анализ включал первых 100 пациентов, которые начали лечение перампанелом и продолжили или прекратили его до первого 6-месячного визита. Перампанел был добавлен к схеме АЭП ($n = 43$ (43,0 %)), или была проведена замена одного из АЭП на перампанел ($n = 55$ (55,0 %)); в 2 случаях данные о том, в какую из 2 этих групп относится пациент, отсутствовали. Показатель удержания на терапии в течение 6 мес составил 78,0 % (при добавлении перампанела — 83,7 %; при замене одного АЭП на перампанел — 72,7 %). В общей группе через 6 мес лечения ремиссия приступов (БТКП или ГТКП) составила 58,8 % (при добавлении перампанела — 72,2 %; при замене одного АЭП на перампанел — 47,9 %), доля респондеров (с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 %) — 82,6 % (при добавлении перампанела — 89,2 %; при замене одного АЭП на перампанел — 76,6 %). Важно отметить, что показатели

удержания на терапии и эффективности препарата были выше, если перампанел применялся в ранней дополнительной терапии по сравнению с поздней дополнительной терапией. Связанные с лечением НЯ были зарегистрированы у 48 (48,0 %) пациентов; из них чаще встречались головокружение ($n = 9$), усталость ($n = 7$) и раздражительность ($n = 7$). В 16 (16,0 %) случаях перампанел был отменен в связи с НЯ.

Сходные данные были получены и в более ранних исследованиях последних лет.

J. Abril Jaramillo и соавт. (2020) опубликовали результаты первого наблюдательного проспективного, проведенного в Испании, исследования в рутинной клинической практике по оценке эффективности и безопасности ранней дополнительной терапии перампанелом на протяжении 12 мес у пациентов с фокальными формами эпилепсии (исследование PERADON). Параметром эффективности была доля респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % за последние 3 мес по сравнению с исходным уровнем). Оценка эффективности проводилась через 6 и 12 мес лечения перампанелом. В исследовании участвовало 113 пациентов (средний возраст — 40,3 года, 51,3 % пациентов мужского пола) с ФП, получавших перампанел в качестве ранней дополнительной терапии (1-я дополнительная терапия — 37,2 %, 2-я дополнительная терапия — 62,8 %); средняя длительность лечения — 11 мес, средняя доза перампанела — 6,3 мг/сут. Через 6 мес лечения доля респондеров и частота ремиссии составили 50,4 и 20,4 %, через 12 мес лечения — 68,1 и 26,5 % соответственно. Показатель удержания на терапии через 6 и 12 мес терапии составил 83,2 и 80,5 % соответственно. Доля пациентов, достигших ремиссии через 12 мес лечения, была значительно выше ($p = 0,033$), если перампанел назначался в качестве первой дополнительной терапии по сравнению со второй дополнительной терапией. Число сопутствующих АЭП достоверно уменьшилось через 6 и 12 мес лечения по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,001$). У 23,9 % пациентов к концу периода наблюдения схема терапии была упрощена.

Таким образом, перампанел продемонстрировал высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности при применении в средней суточной дозе 6 мг/сут вне зависимости от комбинации с другими АЭП. НЯ были слабо- или средневыражены, зарегистрированы у 30,1 % пациентов, при этом наиболее частыми НЯ были раздражительность (8 %) и головокружение (7,1 %).

Е. Santamarina и соавт. (2020) продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость перампанела при его применении в качестве первой дополнительной терапии у 149 пациентов старше 12 лет с фокальной эпилепсией и ИГЭ, которые находились

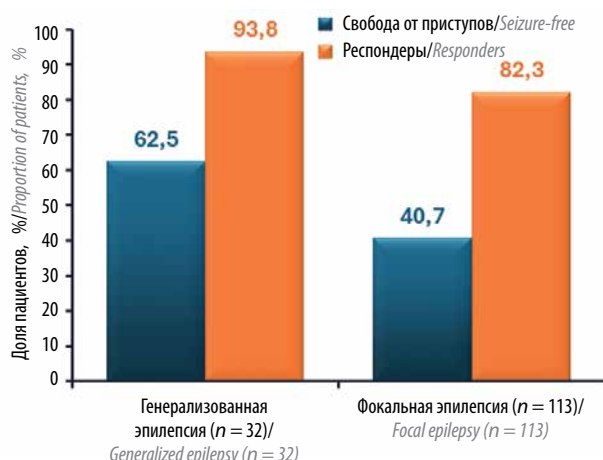


Рис. 1. Эффективность перампанела в качестве первой дополнительной терапии в комбинации с различными антиэпилептическими препаратами [42]

Fig. 1. Efficacy of perampanel as the first-line additional therapy in combination with other antiepileptic drugs [42]

под наблюдением в течение 12 мес после начала применения перампанела. Удержание на терапии в течение 12 мес составило 85,2 % пациентов, средняя доза перампанела — 6,2 мг/сут. Через 12 мес лечения у 45,6 % пациентов была достигнута ремиссия, и доля респондеров с уменьшением частоты приступов не менее 50 % составила 84,6 %. Значительная разница по доле пациентов, достигших свободы от приступов, но не по доле респондеров наблюдалась между пациентами с ИГЭ и пациентами с фокальной эпилепсией. Важно отметить, что перампанел демонстрировал сопоставимую переносимость независимо от типа сопутствующих АЭП (рис. 1) [42].

Авторы мультицентрового испанского исследования по применению перампанела при ИГЭ с включением 149 пациентов также сделали вывод о том, что эффективность перампанела достоверно выше, когда он добавляется к базовому АЭП раньше (V. Villanueva и соавт., 2018).

В 2021 г. в BioMed Central Neurology вышла статья по итогам Консенсуса итальянских экспертов о раннем применении перампанела в дополнительной терапии. Целью исследования было установить, подходит ли перампанел для первого дополнительного использования. Для оценки использовался Дельфийский метод (метод экспертной оценки, основанный на принципах заочности, анонимности, структурирования потока информации, позволяющий получить обобщенное мнение экспертов, обладающее достаточной степенью достоверности и надежности). Работа была проведена в 2 этапа: на 1-м этапе 5 ведущих экспертов сформировали список из 39 утверждений, требовавших оцен-

ки. На 2-м этапе эти утверждения были оценены панелью из 84 детских и взрослых неврологов. Каждому утверждению в анонимном порядке специалисты присваивали рейтинг согласия/несогласия по 9-балльной шкале. Клиническая значимость каждого утверждения оценивалась отдельно по 3-балльной шкале. В итоге консенсус был достигнут по 37 (95 %) из 39 утверждений со средней оценкой клинической значимости утверждений, равной 2 (по 3-балльной шкале). Основные положения достигнутого Консенсуса включали следующие утверждения, указывающие на преимущества перампанела как препарата первой линии в дополнительной терапии [15].

- Перампанел эффективен в качестве дополнительной терапии эпилепсии с 4 лет для купирования ФП и с 7 лет для купирования ГТКП.
- Перампанел не ухудшает течение других приступов, таких как миоклонус и абсансы.
- Применение перампанела рационально у пациентов с неуточненным типом приступов.
- Перампанел имеет уникальный механизм действия, дополняющий действие других АЭП и позволяющий сочетать его с любыми АЭП.
- Перампанел не оказывает отрицательного влияния на электрофизиологию сердца.
- Перампанел не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции.
- Перампанел не оказывает отрицательного влияния на качество сна.
- Перампанел имеет ограниченное число лекарственных взаимодействий. Нет данных о взаимодействиях, приводящих к ухудшению переносимости препарата.
- Перампанел прост в использовании в связи с применением 1 раз в день (перед ночным сном), имеет простой режим титрации и дозирования; препарат выпускается в таблетированной и жидкой формах.
- В связи с простотой и удобством применения перампанел улучшает приверженность пациентов лечению.
- Перампанел положительно влияет на качество жизни пациента и его семьи.

По совокупности характеристик перампанел может быть препаратом выбора в качестве первой дополнительной терапии [15].

Экспертами Российской противоэпилептической лиги [4] сформулирован профиль пациента с предпочтительным назначением перампанела в качестве первого дополнительного препарата в комбинированной терапии:

1. ИГЭ с наличием судорожных приступов.
2. Пациенты с фокальной эпилепсией с наличием ФП и БТКП.
3. Пациенты с генетическими эпилептическими энцефалопатиями при наличии у них генерализованных судорожных приступов в сочетании с ФП с эволюцией в БТКП или без нее.
4. Пациенты с миоклоническими формами эпилепсии в сочетании с ГТКП.
5. Пациенты, имеющие показания к назначению перампанела и страдающие когнитивными нарушениями.
6. Пациенты, имеющие показания к назначению перампанела и страдающие нарушениями сна.
7. Пациенты, имеющие показания к назначению перампанела и страдающие кардиоваскулярными нарушениями (сердечная аритмия, удлинение интервала QT на электрокардиограмме) [4].

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

Представляем наш опыт применения перампанела у пациентов с различными формами эпилепсии в условиях реальной клинической практики в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки.

Цель работы — анализ эффективности и переносимости перампанела в дополнительной терапии у пациентов с эпилепсией, которые находились под наблюдением в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки (включая Институт детской неврологии и эпилепсии/Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки), с акцентом на очередность назначения перампанела (с выделением групп ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом).

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 270 пациентов в возрасте 4–43 года (из них 125 пациентов мужского пола и 145 пациентов женского пола; 255 детей и подростков от 4 до 18 лет; 15 пациентов старше 18 лет; учитывался возраст пациентов на момент назначения перампанела; средний возраст — 10,8 года), принимавших перампанел, у которых были получены катamnестические данные за период лечения 6 мес и более в Объединении медицинских учреждений им. Святителя Луки. Общая длительность терапии перампанелом варьировала от 4 мес до 11 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент); 2-я группа — назначение перампанела в качестве 3-го по очередности препарата в дополнительной терапии (54 пациента); 3-я группа — назначение перампанела не ранее чем 4-м

и более по очередности АЭП в дополнительной терапии (195 пациентов). 1-я и 2-я группы рассматривались как группы ранней дополнительной терапии перампанелом, 3-я группа — как группа поздней дополнительной терапии перампанелом.

Критерии включения в анализ данных: верифицированный диагноз эпилепсии; возраст пациентов от 4 лет с массой тела >30 кг; применение перампанела в дополнительной терапии в сочетании с другими АЭП (1–3 АЭП); регулярное посещение врача с проведением обследований; регулярный прием АЭП. Мы включали в анализ пациентов с фокальными формами эпилепсии любой этиологии с ФП и вторично-генерализованными (билатеральными судорожными) тонико-клоническими приступами — БТКП (с 4 лет с массой тела >30 кг), а также пациентов с генетической генерализованной эпилепсией (в том числе с ИГЭ) в возрасте 7 лет и старше с массой тела >30 кг с ПГТКП, которые получали перампанел и регулярно находились под нашим наблюдением не менее 6 мес после назначения перампанела.

Критерии исключения: недостаток данных для установления диагноза эпилепсии; генерализованные формы эпилепсии с отсутствием ГТКП; нерегулярное посещение невролога с отсутствием достоверных данных о катamnезе; нерегулярный прием АЭП; возраст младше 4 лет или масса тела <30 кг (для фокальных форм эпилепсии); возраст младше 7 лет или масса тела <30 кг (для пациентов с генетической эпилепсией и ИГЭ с ПГТКП); наблюдение <6 мес после назначения перампанела.

Всем пациентам было проведено обследование, которое включало подробный сбор анамнестических данных, оценку неврологического статуса, краткое нейропсихологическое тестирование (оценка памяти, внимания, уровня развития когнитивных функций), продолженный видеоэлектроэнцефалографический мониторинг («Нейроскоп 5.4», «Биола»; «ЭЭГА-21/26 Энцефалан-131-03», модификация 11 («Медиком», Россия)). Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг включал исследование в состоянии активного и пассивного бодрствования с применением тестов на определение уровня сознания, функциональных проб: гипервентиляции, ритмической фотостимуляции в диапазоне частот 3–40 Гц, пробы открывания–закрывания глаз, с включением ночного или/и дневного сна.

Методы нейровизуализации включали проведение магнитно-резонансной томографии (не менее 1,5 Тл) во всех случаях и высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии (3 Тл по эпилептологической программе) — по показаниям.

Также по показаниям проводились генетические исследования, включая tandemную масс-спектрометрию, панель генов «Наследственные эпилепсии», пол-

ное секвенирование экзома, полное секвенирование генома, исследование кариотипа, хромосомный микроматричный анализ (в том числе расширенный хромосомный микроматричный анализ экзонного уровня). Генетические анализы проводились в лабораториях «Геномед» и «Генетико». При выявлении нарушений пациенты были консультированы генетиком.

Для исключения ПЭ терапии на фоне лечения проводили клинический анализ крови (с определением лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов) и биохимический анализ крови (через 3 мес после начала лечения и далее в среднем каждые 6 мес), включающий следующие показатели: общий белок, общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, глюкоза, натрий, калий, кальций, мочевины, креатинин, мочевины, холестерин. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (и почек) проводилось в среднем раз в 12 мес. По показаниям у части пациентов исследовались показатели щитовидной железы (тиреотропный гормон, Т3, Т4, антитела к тиреоглобулину); при выявлении нарушений была рекомендована консультация эндокринолога. При выявлении нарушений в анализах и появлении жалоб была рекомендована консультация педиатра. По показаниям назначалась консультация психиатра. При применении перампанела в комбинированной терапии в сочетании с вальпроатами или препаратами карбамазепина во всех случаях проводилось определение концентрации вальпроевой кислоты или карбамазепина методом газожидкостной хроматографии. Концентрации других АЭП (окскарбазепин, топирамат, левитирацетам, ламотриджин, этосуксимид, вигабатрин) определялись у части пациентов, по назначению врача.

Эффективность перампанела оценивали по влиянию на частоту приступов: доля пациентов с уменьшением частоты приступов на 100 % (ремиссия), ≥ 50 % (респондеры, значительный терапевтический эффект), < 50 % (незначительный терапевтический эффект). Основными параметрами оценки эффективности были доля пациентов, достигших ремиссии, сохраняющейся не менее 6 мес (клиническая ремиссия — отсутствие приступов; клинко-электроэнцефалографическая ремиссия — отсутствие приступов в течение периода наблюдения в сочетании с блокированием эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме), и доля пациентов-респондеров, ответивших на терапию (снижение частоты приступов на 50 % и более). Показатель высокой эффективности лечения суммировал долю пациентов со снижением частоты приступов на 50 % и более и долю пациентов, достигших ремиссии. Редукция частоты приступов менее чем на 50 % рассматривалась как низкая эффектив-

ность лечения. Также оценивалась доля пациентов с аггравацией приступов.

Показателями переносимости терапии были доля пациентов, у которых возникли связанные с лечением перампанелом ПЭ, доля пациентов с серьезными ПЭ, ставшими причиной отмены препарата. Оценивалась частота встречаемости и значимость отдельных ПЭ.

Показателями, оценивающими как эффективность, так и переносимость терапии, были показатели удержания на терапии перампанелом через 6 и 12 мес.

Характеристика общей группы пациентов. 270 пациентов в возрасте 4–43 года (из них 125 пациентов мужского пола и 145 пациентов женского пола; 255 детей и подростков от 4 до 18 лет; 15 пациентов старше 18 лет; учитывался возраст пациентов на момент назначения перампанела; средний возраст — 10,8 года).

Распределение пациентов по этиологии: структурная и предположительно структурная фокальная эпилепсия — 114 пациентов, генетическая и предположительно генетическая эпилепсия — 120 пациентов, фокальная эпилепсия неустановленной этиологии — 36 пациентов.

В группе структурной и предположительно структурной фокальной эпилепсии (114 пациентов) преобладающими нозологиями были:

- перинатальное поражение головного мозга, ДЦП (57 пациентов, включая 12 пациентов с шунтированной гидроцефалией и явлениями ДЦП);
- перинатальное поражение головного мозга, последствия внутрижелудочкового кровоизлияния в перинатальном периоде, без признаков ДЦП (12 пациентов);
- последствия острого нарушения мозгового кровообращения вне перинатального периода (5 пациентов) (в том числе повторные острые нарушения мозгового кровообращения неизвестной природы (2 пациента));
- последствия черепно-мозговой травмы (4 пациента);
- последствия герпетического энцефалита (12 пациентов) (в 1 из этих случаев была обнаружена мутация в гене *C8B* (ассоциированная с иммунными нарушениями и предрасположенностью к инфекциям с поражением нервной системы), таким образом, данный случай имел предположительно генетическую природу);
- фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) и другие пороки развития мозга (18 пациентов), в том числе мальформация кортикального развития с олигодендроглиальной гиперплазией (MOGHE) (1 пациент), ФКД в сочетании с мутацией в гене *DEPDC5* (1 пациент), в сочетании с гиппокампальным склерозом (1 пациент), двусторонняя полимикрогирия (2 пациента), гетеротопия (2 пациента), гиппокампальный склероз (без сочетания

с ФКД) (5 пациентов), туберозный склероз (сочетанная структурная и генетическая этиология) (1 пациент).

Группа генетической и предположительно генетической эпилепсии (120 пациентов) включала подгруппы:

- ИГЭ (5 пациентов);
- генетическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами (3 пациента);
- другие генетические эпилепсии (с наличием фокальных и генерализованных приступов) (112 пациентов), из них предположительно генетические эпилепсии с неустановленной этиологией (75 пациентов), генетические эпилепсии с верифицированной этиологией (37 пациентов) (включая синдромы Драве и Ангельмана, болезнь Лафоре, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *KIAA2022*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *TSEN 54*, *CACNA1*, *GNAO1*, хромосомные микроделеции и микродупликации).

Группа фокальной эпилепсии неустановленной этиологии включала 36 пациентов (при проведении высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии и расширенных генетических исследований этиология не была установлена).

Характеристика эпилептических приступов: фокальные моторные приступы (без сочетания с другими типами приступов) – 83; фокальные немоторные – 15; ФП в сочетании с БТКП – 71; ГТКП изолированно – 2; ГТКП в сочетании с другим типом генерализованных приступов (тонические, атонические, клонические, атипичные абсансы) – 5; БТКП в сочетании с другим типом приступов (тонические, атонические, клонические, атипичные абсансы) – 93; фебрильные приступы (приступы, ассоциированные с лихорадкой: БТКП, гемиклонические, фокальные моторные) – 175. Возможно сочетание приступов разного типа у части пациентов.

Частота приступов: реже 1 раза в месяц – 27; 1 раз в месяц – 72; несколько раз в неделю – 25; 1 раз в неделю – 67; ежедневно несколько раз – 25; ежедневно несколько десятков приступов – 25; ежедневные многократные приступы – 29.

Во всех случаях перампанел применялся в качестве дополнительного АЭП.

В большинстве случаев пациенты принимали перампанел в комбинации из 2 АЭП ($n = 190$); 76 пациентов получали перампанел в комбинации из 3 АЭП. 3 пациента принимали комбинацию из 4 АЭП. Одна пациентка (С., с диагнозом болезни Лафоре) получала комбинацию из 5 АЭП (вальпроат 2000 мг/сут, этосуксимид 1000 мг/сут, леветирацетам 2000 мг/сут, зонисамид 100 мг/сут, перампанел 8 мг/сут).

В качестве сопутствующих препаратов наиболее часто применялись следующие АЭП (с учетом различных комбинаций терапии): вальпроат (202 пациента), далее по частоте применения: карбамазепин, окскарбазепин (35 и 25 пациентов); вигабатрин (18), топирамат (18); леветирацетам (18); зонисамид (17); этосуксимид (15); реже применялись: сультиам (5), руфинамид (5 пациентов¹). 59 пациентов за время приема перампанела получали различные комбинации АЭП из 2 и 3 препаратов в сочетании с перампанелом.

Титрация препарата осуществлялась согласно рекомендациям в общей характеристике лекарственного препарата (увеличение дозы по 2 мг каждые 1–2 нед) до терапевтической дозы, которая составляла, в зависимости от возраста и сопутствующей терапии, 4–12 мг/сут однократно на ночь. Большинство пациентов принимали перампанел в дозе 6 мг. Перампанел применялся в дозе 12 мг в 10 случаях, в дозе 10 мг в 15 случаях, в дозе 8 мг в 45 случаях, в дозе 6 мг в 125 случаях. Остальные пациенты ($n = 75$) получали препарат в дозе 4 мг. Среди пациентов, получающих перампанел в наименее высокой, применяемой в нашем анализе, дозе, в 45 случаях данная доза считалась достаточной с учетом возраста пациентов и эффективности терапии, в 30 случаях доза была снижена с целью улучшения переносимости лечения в связи с появлением ПЭ, которые имели дозозависимый характер и уменьшились при снижении дозы (сонливость и вялость – 20, снижение аппетита – 16, возбуждение и агрессивность – 4).

Общая длительность терапии перампанелом варьировала от 4 мес до 11 лет.

Пациенты были разделены на 3 группы по критерию раннего или позднего назначения дополнительной терапии перампанелом в течение заболевания. Ранней дополнительной терапией перампанелом считалось введение перампанела в схему лечения вторым препаратом после первой (недостаточно эффективной) монотерапии (т.е. перампанел вводился вторым по очередности препаратом), а также введение перампанела в схему лечения третьим препаратом после второй (недостаточно эффективной) монотерапии (т.е. перампанел вводился третьим по очередности препаратом). Все случаи более позднего введения перампанела (четвертым и более препаратом по очередности) были отнесены к категории поздней дополнительной терапии перампанелом.

Таким образом, мы выделили 3 группы пациентов: 1-я группа – назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент); 2-я группа – назначение перампанела

¹ Руфинамид был назначен для терапии эпилептических приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса–Гастро

в качестве 3-го по очередности препарата в дополнительной терапии (54 пациента); 3-я группа — назначение перампанела не ранее чем 4-м и более по очередности АЭП в дополнительной терапии (195 пациентов). 1-я и 2-я группы рассматривались в целом как группы ранней дополнительной терапии перампанелом (всего 75 пациентов), 3-я группа — как группа поздней дополнительной терапии перампанелом.

Критериями эффективности были доля респондеров (пациентов, у которых получен высокий терапевтический ответ со снижением частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходной, включая пациентов в ремиссии), доля пациентов с достигнутой ремиссией приступов (ремиссией считалось отсутствие приступов на протяжении не менее 6 мес). Пациенты, у которых частота приступов уменьшалась менее чем на 50 %, были отнесены в группу «без существенного эффекта»; пациенты, у которых терапевтический эффект отсутствовал или отмечалась аггравация (повышение частоты и/или тяжести приступов) при введении перампанела или при замене другого АЭП на перампанел, — в группу «отсутствие эффекта или аггравация». Также оценивался показатель удержания на терапии через 6 и 12 мес лечения. Критериями переносимости были частота ПЭ и доля пациентов, у которых перампанел был отменен в связи с выраженными ПЭ.

Результаты

Эффективность терапии. Эффективность терапии в общей группе пациентов. В общей группе пациентов ($n = 270$) доля респондеров составила 76 % (206 из 270), из них пациенты со снижением частоты приступов 50 % и более — 54,8 % (148 из 270), пациенты с достигнутой ремиссией — 21,4 % (58 из 270), пациенты без существенного эффекта — 19,6 % (53 из 270), пациенты без эффекта или с аггравацией приступов — 4 % (11 из 270) (табл. 4).

Наиболее эффективными комбинациями при применении которых была достигнута ремиссия или значительное уменьшение частоты и тяжести приступов были сочетание перампанела с вальпроатом (также и в комбинации из 3 препаратов: в сочетании с карбамазепином, топираматом, леветирацетамом), сочетание перампанела с окскарбазепином (особенно при разных видах ФП, включая тонические приступы)

и карбамазепином (в сочетании с вальпроатом — в комбинации из 3 АЭП), с леветирацетамом (в том числе в комбинации с вальпроатом и в комбинации с окскарбазепином); с вальпроатом в сочетании с этосуксимидом (при сочетании атипичных абсансов, миоклонических приступов и билатеральных судорожных приступов), вальпроатом в сочетании с вигабатрином (при эпилептических спазмах), вальпроатом в сочетании с леветирацетамом (при эпилептических спазмах, тонических аксиальных, гиперкинетических приступах). У 1 пациента с предположительно генетической эпилепсией с фенокопией синдрома Леннокса—Гасто была эффективной комбинация перампанел + сультам + ламотриджин. Одна пациентка (С.) с диагнозом болезни Лафоре в течение >10 лет получала комбинацию из 5 АЭП (вальпроат 2000 мг/сут, этосуксимид 1000 мг/сут, леветирацетам 2000 мг/сут, зонисамид 100 мг/сут, перампанел 8 мг/сут), терапия значительно улучшала состояние данной больной.

В группе структурной и предположительно структурной фокальной эпилепсии (114 пациентов) перампанел был эффективен у 87 (76,3 %) из 114 пациентов, в том числе у 42 (73,6 %) из 57 пациентов с ДЦП и у 12 (66,7 %) из 18 пациентов с ФКД.

Группа генетической и предположительно генетической эпилепсии включала 120 пациентов (перампанел был эффективен в 92 (77 %) из 120 случаев) и следующие подгруппы: ИГЭ — 3 (60 %) из 5 пациентов; генетическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами — 2 (66,7 %) из 3 пациентов; другие генетические эпилепсии — 87 (77,7 %) из 112 пациентов. Отмечена высокая эффективность перампанела при некоторых генетически обусловленных формах эпилепсии, включая синдром Ангельмана, болезнь Лафоре, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *KIAA2022*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *TSEN 54*, *CACNA1*, *GNAO1*, хромосомные микроделеции и микродупликации. При мутации *SCN1A* перампанел был эффективен в 4 (50 %) из 8 случаев, включенных в наш анализ. Потенциальная зависимость эффекта перампанела от характеристик мутации в гене *SCN1A* является предметом для дальнейшего изучения.

Группа фокальной эпилепсии неустановленной этиологии включала 36 пациентов (при проведении высокоразрешающей магнитно-резонансной томогра-

Таблица 4. Эффективность перампанела в общей группе пациентов ($n = 270$), n (%)

Table 4. Efficacy of perampanel in all patients ($n = 270$), n (%)

Ремиссия Remission	Эффективность ≥50 % Efficacy ≥50 %	Без существенного эффекта <50 % No significant effect <50 %	Отсутствие эффекта или аггравация No effect or aggravation	Респондеры Responders
58 (21,4)	148 (54,8)	53 (19,6)	11 (4,0)	206 (76,0)

фии и расширенных генетических исследований этиология не была установлена); перампанел был эффективен в 27 (75 %) из 36 случаев.

Перампанел был наиболее эффективен в отношении следующих типов приступов: фокальные моторные приступы (без сочетания с другими типами приступов) – 63 (75,0 %) из 83 случаев; фокальные немоторные – 8 (53 %) из 15; ФП в сочетании с БТКП – 36 (50,7 %) из 71; ГТКП изолированно – 1 (50 %) из 2; ГТКП в сочетании с другим типом генерализованных приступов (тонические, атонические, клонические, атипичные абсансы) – 4 (80 %) из 5; БТКП в сочетании с другим типом приступов (тонические, атонические, клонические, атипичные абсансы) – 38 (40,8 %) из 93; фебрильные приступы (приступы, ассоциированные с лихорадкой: БТКП, гемиклонические, фокальные моторные) – 56 (32 %) из 175.

Случаи аггравации (11 пациентов) были отмечены в отношении тонических (3 случая), БТКП изолированно или в сочетании с ФП (8 случаев). Случаев аггравации миоклонических приступов и абсансов в нашем наблюдении зарегистрировано не было.

Сравнение эффективности терапии в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом. В табл. 5 представлен анализ эффективности перампанела в общей группе и в 3 группах, выделенных по очередности введения перампанела в схему лечения.

В 1-й группе ранней дополнительной терапии перампанелом (назначение перампанела в качестве 2-го по очередности препарата в дополнительной терапии (21 пациент)) ремиссия длительностью не менее 6 мес была достигнута у 8 (38 %) из 21 пациента; общая доля респондеров (с ответом на терапию перампанелом не менее 50 %) – 95,2 % (20 из 21 пациента); отсутствие существенного эффекта отмечено только у 1 пациента.

Во 2-й группе ранней дополнительной терапии перампанелом (назначение перампанела в качестве 3-го по очередности препарата в дополнительной терапии (54 пациента)) доля респондеров составила 83 % (45 из 54 пациентов), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 25,9 % (14 из 54), доля пациентов без существенного эффекта – 16,7 % (9 из 54); случаев аггравации не зарегистрировано.

Суммарный анализ эффективности в 2 группах ранней дополнительной терапии перампанелом (75 пациентов) показал, что доля респондеров составила 86,7 % (65 из 75), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 29,3 % (22 из 75), доля пациентов без существенного эффекта – 10 из 75 (13,3 %); случаев аггравации не зарегистрировано (табл. 6).

В 3-й группе поздней дополнительной терапии перампанелом (195 пациентов) доля респондеров составила 72,3 % (141 из 195), доля пациентов с достигнутой ремиссией – 18,4 % (36 из 195), доля пациентов

Таблица 5. Анализ эффективности перампанела в общей группе и в 3 группах, выделенных по очередности введения перампанела в схему лечения (n = 270)

Table 5. Analysis of perampanel efficacy among all patients and in three groups depending on the time of perampanel therapy initiation (n = 270)

Каким по счету препаратом введен перампанел Line of therapy when perampanel was initiated	Ремиссия, n Remission, n	Эффективность ≥50 %, n Efficacy ≥50 %, n	Без существенного эффекта <50 %, n No significant effect <50 %, n	Отсутствие эффекта или аггравация, n No effect or aggravation, n	Доли респондеров и пациентов в ремиссии Proportions of responders and patients with remission
2 (n = 21)	8	12	1	0	Респондеры: 95 % (20 из 21) Ремиссия: 38 % (8 из 21) Responders: 95 % (20 out of 21) Remission: 38 % (8 out of 21)
3 (n = 54)	14	31	9	0	Респондеры: 83 % (45 из 54) Ремиссия: 25,9 % (14 из 54) Responders: 83 % (45 out of 54) Remission: 25.9 % (14 out of 54)
4 и более (n = 195) ≥4 (n = 195)	36	105	43	11	Респондеры: 72,3 % (141 из 195) Ремиссия: 18,4 % (36 из 195) Responders: 72.3 % (141 out of 195) Remission: 18.4 % (36 out of 195)
Итого Total	58	148	53	11	Респондеры: 76 % (206 из 270) Ремиссия: 21,4 % (58 из 270) Responders: 76 % (206 out of 270) Remission: 21.4 % (58 out of 270)

Таблица 6. Суммарный анализ эффективности в 2 группах ранней дополнительной терапии перампанелом ($n = 75$)

Table 6. Summary analysis of perampanel efficacy in 2 groups of early additional therapy ($n = 75$)

Каким по счету препаратом введен перампанел Line of therapy when perampanel was initiated	Ремиссия, n Remission, n	Эффективность >50 %, n Efficacy $\geq 50\%$, n	Без существенного эффекта < 50 %, n No significant effect <50 %, n	Отсутствие эффекта или аггравация, n No effect or aggravation, n	Доли респондеров и пациентов в ремиссии Proportions of responders and patients with remission
2 ($n = 21$)	8	12	1	0	Респондеры: 95 % (20 из 21) Ремиссия: 38 % (8 из 21) Responders: 95 % (20 out of 21) Remission: 38 % (8 out of 21)
3 ($n = 54$)	14	31	9	0	Респондеры: 83 % (45 из 54) Ремиссия: 25,9 % (14 из 54) Responders: 83 % (45 out of 54) Remission: 25.9 % (14 out of 54)
Итого Total	22	43	10	0	Респондеры: 86,7 % (65 из 75) Ремиссия: 29,3 % (22 из 75) Responders: 86.7 % (65 out of 75) Remission: 29.3 % (22 out of 75)

без существенного эффекта — 22 % (43 из 195), доля пациентов без эффекта или с аггравацией — 5,6 % (11 из 195).

Таким образом, отмечались значительные различия по показателям эффективности в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом: доля пациентов с ремиссией и доля респондеров составили 29,3 и 86,7 % соответственно в группе ранней дополнительной терапии и 18,4 и 72,3 % в группе поздней дополнительной терапии.

Также следует отметить, что, несмотря на то что большая часть пациентов получала перампанел при его назначении в поздней дополнительной терапии, общие показатели эффективности лечения перампанелом в общей группе были высокими: доля респондеров составила 76 % (206 из 270), доля пациентов с достигнутой ремиссией — 21,4 %.

Эффективность терапии на электроэнцефалограмме оценивалась не во всех случаях. В 65 случаях электроэнцефалография не проводилась для оценки эффекта за период приема препарата в связи с небольшой длительностью приема или по другим причинам. Значимое улучшение на электроэнцефалограмме (исчезновение эпилептиформной активности или значительная редукция индекса эпилептиформной активности) было отмечено в 112 случаях.

Прием перампанела не оказал значимого эффекта на показатели электроэнцефалограммы в 93 случаях.

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

Переносимость терапии. Отмечена достаточно хорошая переносимость лечения, которая существенно

не различалась при назначении перампанела в ранней или поздней дополнительной терапии.

Хотя ПЭ в общей группе зарегистрированы у 129 (47,8 %) из 270 пациентов, в большинстве случаев они расценивались по тяжести как легкие и умеренные, и, что еще более важно, в 80 из этих случаев ПЭ расценивались как желательные, включая улучшение сна (седативный эффект перампанела в сочетании с приемом препарата перед ночным сном) и снижение мышечного тонуса (45 % родителей детей с ДЦП отметили уменьшение спастического гипертонуса у ребенка на фоне приема перампанела). Основные ПЭ, зарегистрированные у наблюдаемых нами пациентов, включали сонливость, вялость, снижение мышечного тонуса, головокружение, снижение аппетита. Только в 15 случаях перампанел был отменен в связи с ПЭ (агрессия, возбудимость, поведенческие нарушения) — 5,5 % в общей группе. В том числе зарегистрировано 2 (0,7 %) случая развития психоза и 1 (0,37 %) случай появления панических атак и эпизодов дереализации.

В 30 случаях доза перампанела была снижена (с 6–8 мг первоначально) до 4 мг с целью улучшения переносимости лечения в связи с появлением ПЭ, которые имели дозозависимый характер и уменьшились при снижении дозы (сонливость и вялость — 20, снижение аппетита — 16, возбуждение и агрессивность — 4).

Обсуждение

В общей группе пациентов (270 пациентов) доля респондеров составила 76 % (206 из 270), из них пациенты со снижением частоты приступов 50 % и более —

54,8 % (148 из 270), пациенты с достигнутой ремиссией – 21,4 % (58 из 270), пациенты без существенного эффекта – 19,6 % (53 из 270), пациенты без эффекта или с аггравацией – 4 % (11 из 270). Показатель удержания на терапии перампанелом >6 мес составил 85,2 % (230 пациентов из 270 в общей группе), показатель удержания на терапии >12 мес – 75,9 (205 из 270).

Полученные данные согласуются с результатами нашего промежуточного анализа эффективности перампанела у детей и подростков, опубликованного в 2021 г. и включающего 136 пациентов. Эффективность перампанела в общей группе у детей и подростков (4–18 лет, $n = 136$) (ремиссия или уменьшение частоты приступов не менее чем на 50 %) была продемонстрирована у 108 (79,4 %) из 136 пациентов. Общий показатель ремиссии приступов в группе детей и подростков составил 27,9 % (38 из 136), показатель удержания на терапии перампанелом >12 мес в общей группе детей и подростков – 78,7 % (107 из 136). Таким образом, при практически 2-кратном увеличении числа наблюдений показатели эффективности препарата существенно не снизились.

В исследовании большой группы российских авторов [11] были опубликованы данные ретроспективного анализа эффективности и переносимости перампанела у детей и подростков с эпилепсией в условиях повседневной клинической практики, включавшие 106 детей 4–18 лет, получавших перампанел в составе комбинированной терапии эпилепсии. Эффективность перампанела в общей группе составила 69 % (23,6 % – купирование приступов, 45,3 % – снижение частоты приступов на ≥ 50 %).

Другой группой отечественных авторов [12] были опубликованы данные ретроспективного анализа эффективности/переносимости дополнительной терапии перампанелом в реальной клинической практике у 51 пациента с эпилепсией, ассоциированной с глиальными опухолями головного мозга и метастазами. У 48 (94,1 %) пациентов отмечено снижение частоты приступов на 50 % и более (респондеры), из них у 36 (70,6 %) достигнута ремиссия. Среди больных с ФП доля респондеров составила на разных сроках наблюдения 83,3–90,9 %, в том числе у 31,2–50,0 % была достигнута ремиссия. Среди пациентов с БТКП респондерами стали 86,7–92,3 %, в том числе 56,1–88,5 % достигли освобождения от приступов. НЯ отмечены у 7 (13,7 %) больных, самым распространенным была агрессия – у 4 (7,8 %) пациентов. Ни в одном случае не потребовалось снижения дозы или прекращения приема препарата. У большинства пациентов на сроках >1, ≥ 3 , ≥ 6 мес медиана дозы составила 6 мг/сут. По мнению авторов, высокая эффективность и безопасность применения перампанела в дополнительной терапии эпилепсий, ассоциированных с гли-

альными опухолями головного мозга и метастазами, в совокупности с низким потенциалом межлекарственных взаимодействий позволяет рекомендовать препарат данному контингенту пациентов.

В нашем наблюдении отмечались значительные различия по показателям эффективности в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом: доля пациентов с ремиссией и доля респондеров составили 29,3 и 86,7 % соответственно в группе ранней дополнительной терапии и 18,4 и 72,3 % в группе поздней дополнительной терапии.

Полученные нами данные подтверждают результаты ранее проведенных зарубежных исследований.

Хотя в связи с существующими общими тенденциями перампанел в большинстве случаев был назначен в поздней дополнительной терапии (не ранее чем 4-м по счету АЭП), и, соответственно, группы ранней и поздней дополнительной терапии значительно различались по числу пациентов, полученные нами результаты позволяют прогнозировать значительное повышение эффективности перампанела при изменении тенденции в сторону назначения перампанела в ранней дополнительной терапии, на возможно более раннем этапе заболевания.

Эффективность и переносимость перампанела у пациентов с генетическими эпилепсиями. В нашем наблюдении отмечена высокая эффективность перампанела при некоторых генетически обусловленных формах эпилепсии, включая синдром Ангельмана, болезнь Лафоре, мутации в генах *PCDH19*, *PHACTR1*, *CDKL5*, *ARX*, *PING*, *KIAA2022*, *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A*, *TSEN54*, *CACNA1*, *GNAO1*, хромосомные микроделеции и микродупликации. При мутации *SCN1A* перампанел был эффективен в 4 (50 %) из 8 случаев, включенных в наш анализ. Потенциальная зависимость эффекта перампанела от характеристик мутации в гене *SCN1A* является предметом для дальнейшего изучения.

Потенциальная эффективность перампанела при генетически обусловленных эпилепсиях, особенно связанных с нарушением обмена нейромедиаторов, обсуждается в ряде исследований.

Большой интерес представляет недавно опубликованное большое международное исследование применения перампанела при различных генетических формах эпилепсии, в котором мы также приняли участие [37].

Уникальный механизм действия перампанела, направленный на подавление активности глутамата – основного возбуждающего медиатора центральной нервной системы, предполагает потенциальную эффективность данного препарата у пациентов с избыточной активацией рецепторов глутамата, обусловленной генетическими механизмами. К данной категории могут быть отнесены формы эпилепсии со снижением актив-

ности гамма-аминомасляной кислоты (например, мутации в гене *SCN1A*), с чрезмерной активацией возбуждающих нейронов (например, мутации в генах *SCN2A*, *SCN8A*), а также с мутациями в генах, кодирующих глутаматные рецепторы (например, *GRIN2A*).

Проведено многоцентровое ретроспективное исследование данных, включенных в генетическую базу NETRE (Network for Therapy in Rare Epilepsies), созданную детскими неврологами из разных стран, занимающимися лечением редких форм эпилепсии. Были обобщены ретроспективные данные о пациентах с генетическими эпилепсиями, получавших перампанел. Критериями эффективности были доля респондеров (пациентов, достигших не менее 50 % редукции частоты приступов) и процент редукции частоты приступов через 3 мес лечения. В анализ данных было включено 137 пациентов с 79 различными генетическими заболеваниями (средний возраст — 15,48 ± 9,9 года). Средняя доза перампанела составила 6,45 ± 2,47 мг, длительность лечения — 2,0 ± 1,78 года (от 1,5 мес до 8 лет). У 62 (44,9 %) пациентов длительность лечения перампанелом превышала 2 года. Доля респондеров составила 71 % (98 пациентов), и 93 (67,4 %) приняли решение о продолжении терапии перампанелом. Средний показатель редукции частоты приступов составил 56,61 ± 34,36 %. У 60 (43,5 %) пациентов сохранялась редукция частоты приступов >75 %, включая 38 (27,5 %) пациентов с >90 % редукцией частоты приступов. Авторы отметили высокую эффективность перампанела при генетических эпилепсиях, обусловленных мутациями в генах *SCN1A*, *GNAO1*, *PIGA*, *PCDH19*, *SYNGAP1*, *POLG1*, *POLG2* и *NEU1*. У 11 (64,7 %) из 17 пациентов с синдромом Драве, ассоциированным с мутацией в гене *SCN1A*, достигнут высокий терапевтический ответ на лечение перампанелом; у 35,3 % из них частота приступов уменьшилась на >90 %. Высокий терапевтический ответ с уменьшением частоты приступов на >90 % также был достигнут при мутациях в генах *GNAO1* и *PIGA*. У 14 из включенных в исследование пациентов с генетическими эпилепсиями на электроэнцефалограмме регистрировался феномен спайк-волновой активации во сне, и у 6 из них на фоне лечения перампанелом отмечалось уменьшение индекса эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Авторы сделали вывод о том, что избирательное влияние перампанела на обмен глутамата обуславливает высокий эффект препарата при ряде редких генетических эпилепсий, и перампанел может считаться таргетным препаратом при мутациях в данных генах.

Ряд авторов отмечают, что перампанел не вызывает аггравацию абсансов и миоклонических приступов [15, 17].

Особые аспекты переносимости перампанела. Важно сделать акцент на некоторые особые аспекты переносимости перампанела, указывающие на преимущества препарата, в том числе в детской эпилептологии.

Влияние на когнитивные функции. В нашем наблюдении не было зарегистрировано случаев значимого ухудшения когнитивных функций пациентов на фоне терапии перампанелом как по данным субъективной оценки пациентов и родителей детей, так и по данным нейропсихологического исследования в динамике. Наши наблюдения подтверждаются результатами ранее проведенных исследований.

K.J. Meador и соавт. (2016) изучали влияние перампанела на когнитивные функции у пациентов подросткового возраста (12–18 лет) в рамках двойного слепого исследования (NCT01161524). 133 пациента с ФП, продолжающимися на фоне приема 1–3 АЭП, были рандомизированы в соотношении 2:1 для приема перампанела или плацебо. Титрация перампанела проводилась по 2 мг в неделю до терапевтической дозы 8–12 мг/сут (исследование включало 6-недельный период титрации и 13-недельный период поддерживающей терапии). Нейропсихологическое исследование в динамике проводилось в конце периода поддерживающей терапии. Исследование показало отсутствие различий между группами перампанела ($n = 79$) и плацебо ($n = 44$) по большинству применяемых тестов для оценки когнитивных функций, памяти и внимания. Лишь небольшие различия были получены по 3 параметрам: перампанел вызывал некоторое улучшение эпизодической памяти, снижение длительности поддержания внимания и скорости запоминания. По остальным параметрам (т.е. по большинству параметров) значимых различий получено не было. Наиболее частыми НЯ перампанела были головокружение (30,6 %) и сонливость (15,3 %) [35].

По данным Консенсуса итальянских экспертов [15], перампанел не оказывает отрицательного влияния на когнитивные функции пациентов.

По данным современного систематического обзора Y.-A. Witt и Ch. Helmstaedter (2022), перампанел имеет нейтральное влияние на когнитивные функции. В систематический обзор были включены данные о 241 пациенте (46 % пациентов детского возраста), получавшем перампанел в дополнительной терапии. Все включенные исследования анализировали длительную терапию перампанелом (до 1 года); в рамках данных исследований проводилась нейропсихологическая оценка в динамике (при этом количество и характеристики нейропсихологических тестов значительно варьировали). Только в 1 рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании было обнаружено транзиторное снижение некоторых параметров внимания и памяти (скорости запо-

минания) через 19 и 52 нед лечения. Однако в целом данные этого систематического обзора подтверждают нейтральный эффект перампанела на профиль когнитивных функций пациентов в динамике с отсутствием значимого улучшения или ухудшения.

Влияние на качество сна. Важно отметить, что у 80 пациентов возникающие при приеме перампанела ПЭ были расценены как желательные. К ним относится, в частности, снижение спастического гипертонуса у детей с ДЦП, что отмечалось в 45 случаях. А также в качестве желательного ПЭ расценивалось улучшение засыпания у пациентов с имеющимися до введения перампанела жалобами на нарушение сна. Сонливость — основной ПЭ перампанела. Поскольку длительный период полувыведения позволяет принимать перампанел однократно в сутки, для того чтобы свести к минимуму эффект сонливости в дневное время, препарат рекомендуется принимать непосредственно перед сном вечером. 35 родителей отметили, что после начала приема перампанела у детей улучшился ночной сон и сократилось время засыпания. Таким образом, в данных случаях желательный ПЭ перампанела значительно повышал качество жизни пациентов и родителей больных детей. Полученные нами наблюдения согласуются с данными литературы.

По данным Консенсуса итальянских экспертов [15], перампанел не оказывает отрицательного влияния на качество сна.

По данным обзора А. Strzelczyk и соавт. (2022), перампанел может улучшать сон у пациентов с энцефалопатией развития и эпилептической (вероятно, в связи с седативным побочным эффектом — желательный ПЭ). В отличие от перампанела ламотриджина, напротив, нередко вызывает выраженное нарушение сна в этой категории пациентов [46].

Перампанел имеет многочисленные преимущества по переносимости. Однако возможными проблемами остаются риск развития поведенческих и психических нарушений (особенно при указании на данные нарушения в анамнезе больных) и отсутствие данных о безопасности препарата во время беременности [15].

В нашем наблюдении только в 15 случаях перампанел был отменен в связи с ПЭ (агрессия, возбудимость, поведенческие нарушения), что составило 5,5 % в общей группе. В том числе зарегистрировано 2 (0,7 %) случая развития психоза и 1 (0,37 %) случай появления панических атак и эпизодов дереализации. В 30 случаях доза перампанела была снижена (с 6–8 мг первоначально) до 4 мг с целью улучшения переносимости лечения в связи с появлением ПЭ, которые имели дозозависимый характер и уменьшились при снижении дозы (сонливость и вялость — 20, снижение аппетита — 16, возбуждение и агрессивность — 4).

Следует отметить, что по сравнению с данными нашего промежуточного анализа, опубликованного

в 2021 г., число случаев серьезных поведенческих и психических нарушений не увеличилось, и частота психоза, связанного с приемом перампанела, остается очень низкой и снизилась, по данным нашего анализа, в связи со значительным увеличением общей группы пациентов при отсутствии регистрации новых случаев психоза.

По данным исследований, ПЭ перампанела могут иметь дозозависимый характер и уменьшаться при снижении дозы; в процессе лечения необходим поиск оптимальной дозы в каждом индивидуальном случае.

Кокрейновский обзор (2023), посвященный эффективности дополнительной терапии перампанелом при фармакорезистентной фокальной эпилепсии, включал рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых проводилось сравнение перампанела и плацебо, и продолжительность лечения составила от 12 до 19 нед. В обзор было включено 7 исследований с участием 2524 пациентов старше 12 лет. Наиболее частыми НЯ перампанела были головокружение, атаксия и сонливость. Хотя перампанел в целом хорошо переносится, ПЭ значительно чаще регистрировались при приеме перампанела по сравнению с плацебо. Анализ по подгруппам показал, что значительно больше пациентов, принимавших перампанел в дозе 4 мг/сут (относительный риск (ОР) 1,38; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,83; 2 исследования, 710 участников), 8 мг/сут (ОР 1,83; 95 % ДИ 1,51–2,22; 4 исследования, 1227 участников) или 12 мг/сут (ОР 2,38; 95 % ДИ 1,86–3,04; 3 исследования, 869 участников), достигли 50 % или более редукции частоты приступов по сравнению с плацебо; однако лечение перампанелом в дозе 12 мг/сут также ассоциировалось с повышением частоты отмены препарата в связи с ПЭ (ОР 1,77; 95 % ДИ 1,31–2,40; 3 исследования, 869 участников) [18].

Простота дозирования и отсутствие необходимости контроля концентрации перампанела в процессе лечения, с одной стороны, безусловно, являются преимуществом перампанела. С другой стороны, исследование концентрации перампанела во многих случаях было бы целесообразным, однако такое исследование труднодоступно [15], и перампанел имеет очень широкий диапазон концентраций, отнесенных к терапевтическому уровню.

По данным Консенсуса итальянских экспертов [15], улучшению переносимости перампанела способствуют такие факторы, как минимальное число сопутствующих АЭП, низкие дозы (4–6 мг/сут) и медленная титрация.

Выводы

Перампанел высокоэффективен при структурной фокальной эпилепсии, ИГЭ с ГТКП и генетических

эпилепсиях с наличием фокальных и генерализованных приступов у пациентов разного возраста, включая детей и подростков. Препарат отличается удобным режимом приема (однократно в сутки перед сном) и простым режимом медленной титрации, в целом хорошо переносится при длительной терапии. Результаты нашего наблюдения показали, что эффективность перампанела может быть значительно выше при раннем введении перампанела в схему лечения (в ранней дополнительной терапии), на более раннем этапе течения заболевания, до формирования фармакорезистентности. Полученные результаты по параметрам эффективности существенно различались в группах ранней и поздней дополнительной терапии перампанелом.

Наши результаты показали, что перампанел высокоэффективен у пациентов с некоторыми формами генетической эпилепсии.

Нейтральное влияние на когнитивные функции и возможность благоприятного влияния на сон у пациентов с предшествующим нарушением сна являются важными аспектами переносимости перампанела и дополнительными преимуществами препарата.

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

Внедрение суспензии перампанела для перорального приема в широкую клиническую практику позволит решить целый ряд проблем, ранее остающихся нерешенными, и повысить качество жизни пациентов с эпилепсией. Преимуществами жидкой формы перампанела являются возможность применения препарата у детей с массой тела <30 и даже <20 кг, возможность точного дозирования и медленной титрации, а также назначение препарата пациентам, не способным глотать таблетки, при сохранении однократного приема препарата в сутки (утром, перед сном).

Раннее назначение перампанела может улучшить течение эпилепсии и качество жизни пациентов. Эффективность терапии перампанелом значительно повышается при введении препарата на как можно более раннем этапе лечения, особенно в случаях его назначения в качестве первой дополнительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бобылова М.Ю., Мухин К.Ю. Возможности применения перампанела в лечении фармакорезистентных форм эпилепсии у детей. Русский журнал детской неврологии 2017;12(4):7–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-7-20
Bobylova M.Yu., Mukhin K.Yu. Perampanel in the treatment of drug-resistant epilepsy in children. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(4):7–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-4-7-20
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Файкомпа® (перампанел). Fycompa® (perampanel) medication package insert. (In Russ.).
3. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Файкомпа® (перампанел), с изменениями от 07.12.2020. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=. Fycompa® (perampanel) short medication package insert with amendments from 07.12.2020. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af1b55d0-26eb-4fe3-b594-db3792f89e2f&t=. (In Russ.).
Мухин К.Ю., Белоусова Е.Д., Бурд С.Г. и др. Перампанел в дополнительной терапии фокальных и первично-генерализованных тонико-клонических приступов у детей 4–12 лет: клинические данные, опыт применения и практические рекомендации. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2021; 13(2):180–7. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con. 2021.087
Mukhin K.Yu., Belousova E.D., Burd S.G. et al. Perampanel as additional therapy for focal and primary generalized tonic-clonic seizures in children aged 4–12 years: clinical data, application experience and practical recommendations. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2021;13(2):180–7. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.087
4. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. 5-е издание. М.: Издательский дом «Бином», 2020. 672 с.
Mukhin K.Yu., Glukhova L.Yu., Bobylova M.Yu. et al. Epileptic syndromes. Diagnostics and therapy. Guideline for physicians. 5th edn. Moscow: Binom, 2020. 672 p. (In Russ.).
5. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела (Файкомпа) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):14–9. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-14-9
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Perampanel (Fycompa) for treatment of epilepsy (experience of the Svt. Luka's Institute of child neurology and epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):14–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-14-9
6. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2016;11(2):52–62. DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62
Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11(2): 52–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62
7. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бобылова М.Ю. Эффективность и переносимость перампанела в лечении эпилепсии у детей и подростков (опыт Института детской неврологии и эпилеп-

- сии им. Свт. Луки). Русский журнал детской неврологии 2021;16(4):8–30. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30
- Mukhin K.Y., Pylaeva O.A., Bobylova M.Yu. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(4):8–30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-4-8-30
8. Общая характеристика лекарственного препарата Файкомпа® 0,5 мг/мл, суспензия для приема внутрь. RU-FYC-24–00058. General characteristics of Fycompa® 0.5 mg/mL suspension. RU-FYC-24–00058. (In Russ.).
9. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата перампанел (Файкомпа) в лечении эпилепсии (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии 2014;9(3):36–42. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-36-42
- Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of the new antiepileptic drug perampanel (Fycompa) in the treatment of epilepsy: A review of foreign literature. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(3):36–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-36-42
10. Рахманина О.А., Волков И.В., Волкова О.К. и др. Первый объединенный российский опыт применения перампанела у детей и подростков с эпилепсией в повседневной клинической практике. Русский журнал детской неврологии 2022;17(2):8–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-8-20
- Rakhmanina O.A., Volkov I.V., Volkova O.K. et al. The first combined Russian experience of using perampanel in children and adolescents with epilepsy in everyday clinical practice. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2022;17(2):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2022-17-2-8-20
11. Самсонова Г.Г., Жидкова И.А. Перампанел в дополнительной терапии эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга: данные реальной клинической практики. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2022;14(4):321–33. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con. 2022.139
- Samsonova G.G., Zhidkova I.A. Perampanel in adjunctive therapy of epilepsy with brain tumor-related epilepsy: real-world data. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2022;14(4):321–33. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.139
12. Abril Jaramillo J., Estévez María J.C., Girón Úbeda J.M. et al. Effectiveness and safety of perampanel as early add-on treatment in patients with epilepsy and focal seizures in the routine clinical practice: Spain prospective study (PERADON). Epilepsy Behav 2020;102:106655. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106655
13. Beghi E., Gatti G., Tonini C. et al. Adjunctive therapy *versus* alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: A multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. Epilepsy Res 2003;57:1–13. DOI: 10.1016/j.eplepsyres. 2003.09.007
14. Bonanni P., Gambardella A., Tinuper P. et al. Perampanel as first add-on antiseizure medication: Italian consensus clinical practice statements. BMC Neurol 2021;21:410. DOI: 10.1186/s12883-021-02450-y
15. Bonanni P., Gambardella A., Tinuper P. et al. Correction: Perampanel as first add-on antiseizure medication: Italian consensus clinical practice statements. BMC Neurol 2022;22(1):184. DOI: 10.1186/s12883-022-02701-6
16. Brandt C., Wechsler R.T., O'Brien T.J. et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: Post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. Seizure 2020;80:115–23. DOI: 10.1016/j.seizure. 2020.06.011
17. Bresnahan R., Hill R.A., Wang J. Perampanel add-on for drug-resistant focal epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2023;4(4):CD010961. DOI: 10.1002/14651858.CD010961.pub2
18. Brodie M.J., Barry S.J., Bamagous G.A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012;78:1548–54. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182563b19
19. Elger C.E., Schmidt D. Modern management of epilepsy: A practical approach. Epilepsy Behav 2008;12(4):501–39.
20. Flamini R., Patten A., Ngo L.Y. Long-term safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (aged 4 to <12 years) with partial-onset seizures (POS) or primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS) in study 311 (413). Neurology 2020;94 (15 Suppl). DOI: 10.1212/WNL.94.15_supplement. 413
21. Fogarasi A. Open-label study to investigate the safety and efficacy of adjunctive perampanel in pediatric patients (4 to <12 years) with inadequately controlled focal seizures or generalized tonic-clonic seizures. Epilepsia 2020;61(1):125–37. DOI: 10.1111/epi. 16413
22. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: Focus on perampanel. Pharmacol Res 2013;70(1):35–40.
23. French J.A., Krauss G.L., Biton V. et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. Neurology 2012;79(6):589–96.
24. Getzoff N. Perampanel Clinical Review. 2016. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/208277-Perampanel-Clinical-PREA.pdf>.
25. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. Expert Opin Drug Discov 2014; 9(4):449–58.
26. Hwang S.K.. Real-life effectiveness and tolerability of perampanel in pediatric patients aged 4 years or older with epilepsy: A Korean national multicenter study. J Clin Neurol 2020;16(1):53–9.
27. Krauss G.L., Bar M., Biton V. et al. Tolerability and safety of perampanel: Two randomized dose-escalation studies. Acta Neurol Scand 2012;125(1):8–15.
28. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: Results from phase III extension study 307. Epilepsia 2014;55(7):1058–68.
29. Krauss G.L., Perucca E., Ben-Menachem E. et al. Perampanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. Epilepsia 2013;54(1):126–34.
30. Krauss G.L., Serratos J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. Neurology 2012;78(18):1408–15.
31. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: Substitution or add-on? Seizure 2000;9(7):464P8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442
32. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: Mechanisms and solutions. Expert Rev Neurother 2006;6(3):397P406.
33. Laurenza A., Hall N., Majid O., Rege B. Bioequivalence evaluation of perampanel oral suspension and tablet formulations in healthy subjects: A phase I, open-label, crossover study (P3.240). Neurology 2017;88(16 Suppl). DOI: 10.1212/WNL. 88.16_supplement. P3.240
34. Meador K.J., Yang H., Piña-Garza J.E. et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures: A randomized trial. Epilepsia 2016;57(2):243–51. DOI: 10.1111/epi. 13279
35. Mukhin K.Yu., Pylaeva O., Bobylova M. et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents (own experience of Svt. Luka's Institute of Child Neurology & Epilepsy). Epilepsia 2021;62(S3):156.
36. Nissenkorn A., Kluger G., Schubert-Bast S. et al. Perampanel as precision therapy in rare genetic epilepsies. Epilepsia 2023;64(4):866–74. DOI: 10.1111/epi.17530
37. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. Clin Pharmacokinet 2013;52(11): 927–66.
38. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic

- interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(12):1045–61.
39. Pina-Garza J.E., Rosenfeld W., Saeki K. et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel in adolescent patients with epilepsy: Post hoc analysis of six randomized studies. *Epilepsy Behav* 2020;104(Pt A):106876. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106876
 40. Rektor I., Krauss G.L., Bar M. et al. Perampanel Study 207: Long-term open-label evaluation in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2012;126(4):263–9.
 41. Santamarina E., Bertol V., Garayoa V. et al. Efficacy and tolerability of perampanel as a first add-on therapy with different anti-seizure drugs. *Seizure* 2020;83:48–56. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.09.026
 42. Semah F., Thomas P., Coulbaut S., Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2014;16:165–74. DOI: 10.1684/epd.2014.0650
 43. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55(Suppl 1):9–12.
 44. Steinhoff B.J., Goldmann T., Kockelmann E. et al. PERPRISE: A prospective non-interventional study of PERampanel as only adjunctive treatment in patients with PRIMARY or SEcondarily generalized tonic-clonic seizures: First interim analysis. *Epilepsia Open* 2024;9(3):926–39. DOI: 10.1002/epi4.12869
 45. Strzelczyk A., Schubert-Bast S. Psychobehavioural and cognitive adverse events of anti-seizure medications for the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *CNS Drugs* 2022;36(10):1079–111.
 46. Trigg A., Brohan E., Cocks K. et al. Health-related quality of life in pediatric patients with partial onset seizures or primary generalized tonic-clonic seizures receiving adjunctive perampanel. *Epilepsy Behav* 2021;118:107938. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.107938
 47. Witt Yu.-A., Helmstaedter Ch. The impact of perampanel on cognition: A systematic review of studies employing standardized tests in patients with epilepsy. *Seizure* 2022;94:107–11.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

Финансирование. Публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Первый и второй авторы получили гонорар за их вклад в публикацию. Авторы несут полную ответственность за содержание статьи и редакционные решения.

Funding. This study was funded by Eisai. The first and second authors received a fee for their contribution to the publication. The authors are fully responsible for the content of the article and editorial decisions.

Концентрический склероз Бало: нозологическая принадлежность, критерии диагностики и подходы к лечению. Лекция с описанием клинического случая

А.А.Бенидзе¹, А.С. Котов²

¹Лечебно-реабилитационный центр «Дубна» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 141981 Дубна, ул. Правды, 5;

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

Контакты: Анна Алексеевна Бенидзе anna.yer.96@mail.ru

Концентрический склероз Бало, представляющий собой редкое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с формированием концентрических областей демиелинизации в белом веществе головного мозга, ранее относили к атипичным формам рассеянного склероза с молниеносным течением и неблагоприятным прогнозом. Однако в последнее время полученные клинические данные ставят под сомнение данное утверждение. На сегодняшний день установлено, что исходы заболевания могут варьировать от полного выздоровления до значительной инвалидизации или летального исхода. Классификация концентрического склероза Бало как отдельного заболевания или формы рассеянного склероза остается предметом дискуссий. В статье приведено описание клинического случая пациентки 29 лет с концентрическим склерозом Бало. Представлены нозологические данные, критерии диагностики, подходы к терапии.

Ключевые слова: концентрический склероз Бало, клинические критерии, диагностика, терапия

Для цитирования: Бенидзе А.А., Котов А.С. Концентрический склероз Бало: нозологическая принадлежность, критерии диагностики и подходы к лечению. Лекция с описанием клинического случая. Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):33–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-33-37>

Balo's concentric sclerosis: nosological affiliation, diagnostic criteria and treatment approaches Lecture with a description of a clinical case

A.A. Benidze¹, A.S. Kotov²

¹Medical and Rehabilitation Center "Dubna", Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 5 Pravdy St., Dubna 141981, Russia;

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

Contacts: Anna Alekseevna Benidze anna.yer.96@mail.ru

Balo's concentric sclerosis, a rare demyelinating disease of the central nervous system with the formation of concentric areas of demyelination in the white matter of the brain, was previously classified as an atypical form of multiple sclerosis with a fulminant course and a poor prognosis. However, recent clinical observations have cast doubt on this statement. To date, it has been established that the outcomes of the disease can vary from complete recovery to significant disability or death. The classification of Balo's concentric sclerosis as a distinct disease or form of multiple sclerosis remains a matter of debate. The article describes a clinical case of a 29-year-old female patient with Balo's concentric sclerosis. A description of nosological data, diagnostic criteria, and approaches to therapy is provided.

Keywords: Balo's concentric sclerosis, clinical criteria, diagnosis, therapy

For citation: Benidze A.A., Kotov A.S. Balo's concentric sclerosis: nosological affiliation, diagnostic criteria and treatment approaches. Lecture with a description of a clinical case. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):33–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-33-37>

Концентрический склероз Бало (КСБ) был впервые описан венгерским невропатологом J. Balo в 1928 г. Он относится к редким, остро дебютирующим демиелинизирующим заболеваниям центральной нервной системы и характеризуется образованием концентрических кольцевых областей демиелинизации в белом веществе головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Ранее считалось, что клиническое течение КСБ напоминает другие варианты рассеянного склероза (РС), такие как синдром Шильдера или синдром Марбурга, которые имеют молниеносное течение с неблагоприятным исходом. Более поздние исследования показывают, что КСБ в ряде случаев может протекать более благоприятно при своевременном выявлении и лечении [4].

Также сообщается о бессимптомном варианте, выявленном при нейровизуализации [5], что позволяет предположить, что существуют асимптомные формы изолированного радиологического поражения. Патопфизиология, лежащая в основе концентричности поражений при КСБ, остается неизученной. Одна из гипотез заключается в том, что гипоксическая реакция на демиелинизацию вызывает ишемическое прекодиционирование на переднем крае демиелинизации, которое защищает кольцо ткани, что приводит к чередованию миелинизированных и демиелинизированных областей [6]. Однако, несмотря на большое количество исследований, КСБ до сих пор не может быть окончательно унифицирован как отдельная нозологическая единица или же вариант РС.

Мы представляем случай внезапного появления неврологических симптомов, связанных с одиночным округлым поражением белого вещества, характерным для КСБ, у 29-летней женщины.

Клинический случай

Пациентка А., 29 лет. По ее словам, она росла и развивалась по возрасту, отмечались кратковременные обморочные состояния в детском и подростковом возрасте, провоцируемые чувством страха, духотой, медицинскими манипуляциями, однократно с подергиванием мышц.

Первое обострение началось 10.07.2023, когда после пробуждения пациентка почувствовала слабость в правых конечностях, не смогла почистить зубы, застегнуть пуговицы, начала хромать, не могла пройти более 500 м. В течение 3 ч от начала симптомов почувствовала резкое улучшение, была вызвана скорая медицинская помощь, однако женщина не была госпитализирована.

Утром 11.07.2023 пациентка проснулась со слабостью в правых конечностях, которая сохранялась в течение недели; затем отметила нарастание симптоматики. Была вызвана бригада скорой медицинской помощи, выполнена компьютерная томография головного мозга в приемном отделении; патологии по данным нейровизуализации не выявлено, и больная не была госпитализирована.

Обратилась к неврологу в коммерческий центр, где было рекомендовано выполнить МРТ (рис. 1).

После проведения МРТ пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение Московского

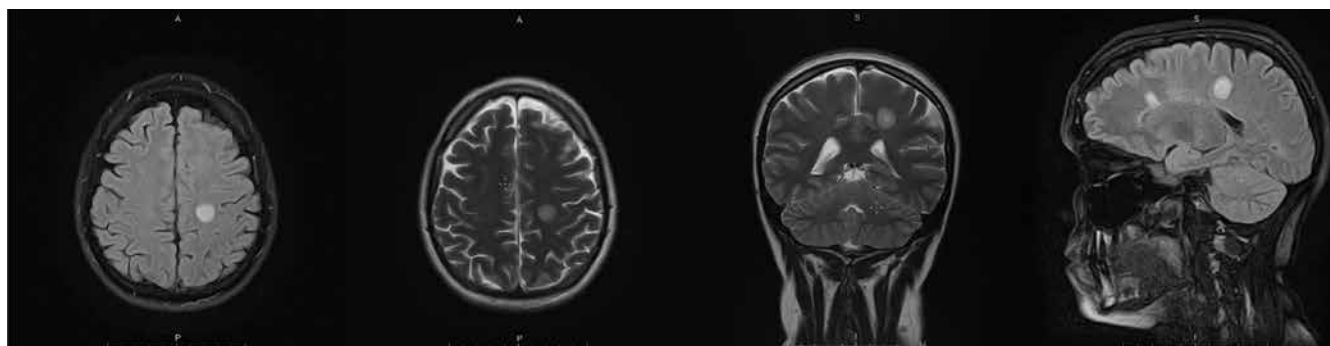


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга от 19.07.2023. Участков ограничения диффузии нет. В левом полушарии выявляют перивентрикулярные очаги демиелинизации 11 и 6 мм, а также в теменной части семиовального центра — округлый концентрический очаг, характерный для склероза Бало, до 15 мм, имеет четкие границы

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the brain (19 July, 2023). There are no areas of diffusion restriction. In the left hemisphere, periventricular foci of demyelination of 11 mm and 6 mm are detected, as well as in the parietal part of the semioval center — a rounded concentric lesion characteristic of Balo's sclerosis, up to 15 mm, has clear boundaries

областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ), получила пульс-терапию метилпреднизолоном с положительным эффектом. Результаты анализа ликвора представлены в табл. 1.

Практически полный регресс симптомов произошел в течение 1 мес; пациентка отмечала увеличение силы в конечностях, но сохранялась повышенная утомляемость.

В середине сентября 2023 г. пациентка перенесла ротавирусную инфекцию.

Второй эпизод ухудшения состояния отмечен в начале октября 2023 г., когда возникло онемение правой половины тела; терапию пациентка не получала. Амбулаторно проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 2).

Пациентка обратилась на консультацию в МОНИКИ 30.10.2023; на момент обращения отмечала частичный регресс симптоматики в виде некоторого уменьшения

онемения. Была направлена на госпитализацию для дальнейшего обследования и лечения.

Госпитализирована в неврологическое отделение МОНИКИ 06.11.2023 с жалобами на чувство онемения в правой стопе, более выраженное в пальцах, особенно в III пальце; скованность, чувство напряжения, неловкость в правых конечностях, утомляемость. Оценка по шкале инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status Scale) — 2 балла. Проведена медикаментозная терапия метилпреднизолоном 1000 мг № 5, с улучшением.

Состояние при выписке 10.11.2023 с положительной динамикой: в клинической картине отмечается уменьшение слабости в правых конечностях.

В неврологическом статусе: объем активных и пассивных движений не ограничен. Прыжки справа 5, слева 10. Верхняя и нижняя пробы Барре положительные справа. Сила мышц рук — 5 баллов (слева и справа), сила мышц ног, в мышцах бедер справа — 4 балла, слева — 5 баллов. Постуральный тремор правой верхней конечности.

Таблица 1. Анализ ликвора от 09.08.2023

Table 1. Analysis of liquor from 9 August, 2023

Показатель Parameter	Значение Value	Норма Normal
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,1	2,75–3,75
Хлор ионизированный, ммоль/л Chloride, mmol/l	123	113–125
Белок, г/л Protein, g/l	0,26	0,15–0,45
Цвет до центрифугирования Color before centrifugation	Бесцветный Colorless	Бесцветный Colorless
Цвет после центрифугирования Color after centrifugation	Бесцветный Colorless	Бесцветный Colorless
Прозрачность до центрифугирования Transparency before centrifugation	Полная Total	Полная Total
Прозрачность после центрифугирования Transparency after centrifugation	Полная Total	Полная Total
Реакция Панди Pandey reaction	Отрицательная Negative	Отрицательная Negative
Цитоз, клеток/мл Cytosis, cells/ml	1	0–1
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	50	40–80
Моноциты, % Monocytes, %	50	20–40

Примечание. Олигоклональные антитела от 11.08.2023: тип синтеза 1 (нормальный).

Note. Oligoclonal antibodies from 11 August, 2023: synthesis type 1 (normal).

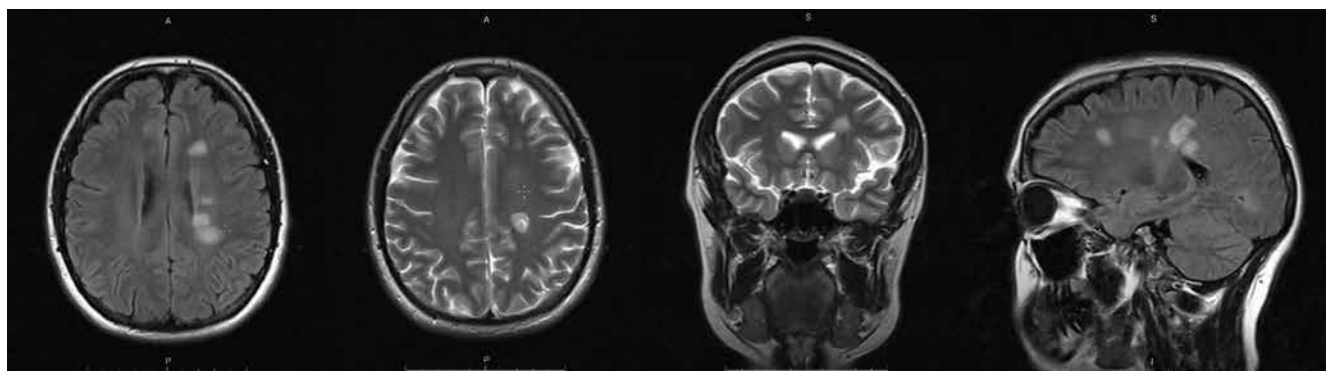


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 05.10.2023. Картина больше соответствует единичным очагам концентрического склероза Бало в семиовальном центре слева на фоне очагов демиелинизации, активная стадия. Киста кармана Ратке. Латероventрикулоасимметрия

Fig. 2. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the brain (5 October, 2023). The picture is more consistent with single foci of concentric Balo's sclerosis in the semioval center on the left against the background of demyelination foci, active stage. Rathke's pouch cyst. Lateroventriculoasymmetry

Сухожильные и надкостничные рефлексы: с рук — равномерные, живые; коленные — равномерные, оживлены с расширением рефлексогенных зон; ахилловы — равномерные с двух сторон, живые. Патологических рефлексов нет. Брюшные рефлексы справа снижены, быстро угасают. Снижение поверхностной чувствительности на уровне правой голени. Пальценосовую пробу выполняет с мимопаданием справа, пяточно-коленную — с дисметрией справа. В позе Ромберга неустойчива. Чувствительные нарушения: вибрационная чувствительность с рук 8 градуированных единиц, с ног D = 6 градуированных единиц, S = 8 градуированных единиц.

Оценка по шкалам от 09.11.2023: EDSS — 1 балл; SCRIPPS (шкала оценки неврологического статуса) — 89 баллов; Arm Index (оценка функции рук) — 1 балл справа.

Диагноз при выписке: «РС. Быстропрогрессирующее ремиттирующее течение (по типу КСБ). Обострение. EDSS — 2,0 балла».

В дальнейшем пациентка была направлена для подбора препарата, изменяющего течение РС, и продолжения амбулаторного наблюдения.

Для верификации диагноза КСБ важно провести МРТ головного мозга, которая позволяет выявить характерные очаги демиелинизации в виде концентрических слоистых участков повышенного T2-сигнала [3]. В сомнительных случаях наиболее достоверным исследованием является биопсия головного мозга. При гистопатологическом исследовании должно быть проведено специальное окрашивание миелина для выявления картины чередующихся концентрических колец демиелинизации. При иммунологическом исследовании спинномозговой жидкости КСБ отличается от РС более низкой частотой выявления патологического синтеза олигоклональных антител в ликворе. При про-

ведении иммунопатологического фенотипирования все поражения демонстрируют характер олигодендропатии [1].

Терапия обострений КСБ аналогична лечению обострений РС, используются высокие дозы глюкокортикостероидов (ГКС), плазмаферез, в литературе описаны случаи лечения циклоспорином или комбинацией пульс-терапии и плазмафереза. Считается, что плазмаферез эффективен у пациентов с разрушением тканей, опосредованным антителами и комплементом, и менее эффективен при других типах повреждений [2]. Учитывая принадлежность КСБ к олигодендропатии, можно сделать вывод о том, что эффективность применения ГКС при Бало-подобном поражении выше, чем эффективность плазмафереза. Однако плазмаферез эффективен у пациентов с тяжелыми демиелинизирующими заболеваниями, которые не реагируют на ГКС [9]. Заметное клиническое улучшение после первоначального приступа отмечается у большинства пациентов в случае раннего старта терапии, однако КСБ может протекать и как ремиттирующий синдром, требующий дальнейших вмешательств [8]. ГКС представляют собой терапию первой линии, однако число пациентов с рецидивирующим КСБ количественно не определено, и в настоящее время не существует стандартных рекомендаций относительно поддерживающей терапии [7]. Нет упоминаний о более выраженном клиническом ответе при назначении того или иного препарата, изменяющего течение РС.

Пациентам с формой заболевания, соответствующей диагностическим критериям ремиттирующего РС, может назначаться терапия первой линии, модифицирующая течение РС, такая как интерферон бета-1b. Вероятно, следует избегать применения финголимода, поскольку во время его приема или после отмены сообщалось о Бало-подобных поражениях. Препараты

моноклональных антител, такие как натализумаб и ритуксимаб, потенциально эффективны для снижения частоты рецидивов КСБ, но алемтузумаб может быть относительно неэффективен, поскольку гуморальный иммунитет не играет центральной роли в патогенезе КСБ [10].

В ретроспективном исследовании, проведенном специалистами США и Австралии, на основании полученных данных о 40 случаях КСБ не отмечено значительной разницы в частоте лечения препаратами, модифицирующими заболевание, между пациентами, у которых были выявлены множественные дополнительные гиперинтенсивные поражения на Т2-изображениях МРТ, и пациентами с изолированными поражениями, соответствующими КСБ [1].

Концентрический склероз Бало ранее считался атипичной формой РС с неизбежно летальным исходом. Однако полученные за последние несколько лет данные опровергают эту гипотезу. Встречаются описания как бессимптомного, так и монофазного течения с благоприятным исходом. Тем не менее наличие ремиттирующих форм с переходом в РС оставляет вопрос

о необходимости продолженной терапии, направленной на предотвращение рецидивов заболевания.

Для определения прогноза заболевания могут использоваться современные методы, такие как трактография белого вещества — с целью установления степени повреждения трактов, магнитно-резонансная перфузия — с целью оценки кровотока в зоне очага, магнитно-резонансная спектроскопия — для выявления отклонения в метаболических процессах.

Только при отсутствии отклонений на основании данных исследований, регрессе клинической симптоматики, с применением для оценки прогноза критериев Баркхофта и при отсутствии поддерживающих диагноз РС критериев можно установить наличие изолированной формы КСБ.

В представленном клиническом случае имеются признаки, указывающие как на изолированную форму КСБ, так и на Бало-подобную форму РС. Для уточнения диагноза требуется катamnестическое наблюдение за пациенткой с проведением МРТ головного мозга с контрастным усилением 1 раз в 6 мес, а также повторное определение типа синтеза олигоклональных антител.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jolliffe E.A., Guo Y., Hardy T.A. et al. Clinical and radiologic features, pathology, and treatment of Balo concentric sclerosis. *Neurology* 2021;97(4):e414–22. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012230.
- Keegan M., König F., McClelland R. et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet* 2005;366(9485):579–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67102-4
- Lukies M. Balo concentric sclerosis. Case study. *Radiopaedia.org*. DOI: 10.53347/rID-53875
- Purohit B., Ganewatte E., Schreiner B., Kollias S. Balo's concentric sclerosis with acute presentation and co-existing multiple sclerosis-typical lesions on MRI. *Case Rep Neurol* 2015;7(1):44–50. DOI: 10.1159/000380813
- Southin J.C., Avula S., du Plessis D. et al. Balo's concentric sclerosis presenting asymptotically in a child: clinico-radiological-pathological correlation. *BMJ Case Rep* 2023;16(11):e256185. DOI: 10.1136/bcr-2023-256185
- Stadelmann C., Ludwin S., Tabira T. et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Balo's type of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128(Pt 5):979–87. DOI: 10.1093/brain/awh457
- Vickaryous K., Poli De Frias F., Gonzalez G.A. A rare case of a Balo's concentric sclerosis-like lesion in a young adult woman. *Cureus* 2023;15(10):e46803. DOI: 10.7759/cureus.46803
- Wallner-Blazek M., Rovira A., Fillipp M. et al. Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions: prognostic implications and relation to multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260(8):2016–22. DOI: 10.1007/s00415-013-6918-y
- Weinshenker B.G., O'Brien P.C., Petterson T.M. et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46(6):878–86. DOI: 10.1002/1531-8249(199912)46:6<878::aid-ana10>3.0.co;2-q
- Xie J.S., Jeeva-Patel T., Margolin E. Balo's concentric sclerosis — a rare entity within the spectrum of demyelinating diseases. *J Neurol Sci* 2021;428:117570. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117570

ORCID авторов / ORCID of authors

A.C. Котов / A.S. Kotov: <https://orcid.org/0000-0003-2988-5706>

A.A. Бенидзе / A.A. Benidze: <https://orcid.org/0000-0002-6846-7876>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на исследование и публикацию данных.

Compliance with patient rights and bioethics rules. The patient signed informed consent for the study and publication of the data.

Статья поступила: 02.02.2024. **Принята к публикации:** 10.07.2024. **Опубликована онлайн:** 13.11.2024.

Article submitted: 02.02.2024. **Accepted for publication:** 10.07.2024. **Published online:** 13.11.2024.

Эффективность и безопасность Вилтепсо® при миодистрофии Дюшенна: обзор клинических исследований

В.М. Суслов, Д.И. Руденко

*Кафедра реабилитологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

Контакты: Василий Михайлович Суслов vms.92@mail.ru

Авторы представляют обзор литературы, посвященной безопасности и эффективности антисмысловых олигонуклеотидов в лечении мышечной дистрофии Дюшенна (МДД) методом пропуска экзона (экзон-скиппинг) на примере единственного зарегистрированного в России препарата этого класса – Вилтепсо® (вилтолартсен). Анализ международных публикаций по проведенным клиническим исследованиям показал высокий уровень эффективности и безопасности Вилтепсо®. В данной статье в том числе описано 4-летнее клиническое исследование вилтолартсена. В настоящее время это самое продолжительное клиническое исследование препаратов данной группы для терапии МДД. Вместе с тем не стоит забывать, что любая патогенетическая терапия МДД не излечивает заболевание, а лишь замедляет его прогрессирование, переводя МДД в клиническую форму, схожую с мышечной дистрофией Беккера, при условии раннего начала терапии. В связи с этим ни одну доступную на сегодняшний день патогенетическую терапию нельзя рассматривать в качестве монотерапии заболевания. Проведение патогенетической терапии будет максимально эффективно и даст желаемые результаты только при своевременном начале лечения и в комбинации с терапией глюкокортикостероидами, симптоматической терапией и медицинской реабилитацией.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, экзон-скиппинг, антисмысловые олигонуклеотиды, Вилтепсо®, вилтолартсен

Для цитирования: Суслов В.М., Руденко Д.И. Эффективность и безопасность Вилтепсо® при миодистрофии Дюшенна: обзор клинических исследований. Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):38–50.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-38-50>

Efficacy and safety of Viltepso® in Duchenne muscular dystrophy: review of clinical studies

V.M. Suslov, D.I. Rudenko

Department of Rehabilitation, Faculty of Postgraduate and Further Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia

Contacts: Vasily Mikhaylovich Suslov vms.92@mail.ru

The author presents a literature review on the safety and efficacy of antisense oligonucleotides in the treatment of Duchenne muscular dystrophy using the exon skipping method using Viltepso® (viltolarsen), the only drug of this class registered in Russia, as an example. The analysis of international publications on clinical trials showed a high level of efficacy and safety of Viltepso®. This article, among other things, describes a 4-year clinical trial of viltolarsen. To date, this is the longest clinical trial of drugs of this group for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. At the same time, it should not be forgotten that any pathogenetic therapy for Duchenne muscular dystrophy does not cure, but only slows down the progression of the disease, transferring it to a clinical form similar to Becker muscular dystrophy, provided that therapy is started early. In this regard, none of the currently available pathogenetic therapy can be considered as a monotherapy for the disease. Pathogenetic therapy will be most effective and will bring the desired results only with timely initiation of treatment and in combination with glucocorticosteroid therapy, symptomatic therapy and medical rehabilitation.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, exon skipping, antisense oligonucleotides, Viltepso®, viltolarsen

For citation: Suslov V.M., Rudenko D.I. Efficacy and safety of Viltepso® in Duchenne muscular dystrophy: review of clinical studies. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):38–50. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-38-50>

Введение

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — наследственное X-сцепленное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутацией гена *DMD*, кодирующего белок дистрофин. Мутация приводит либо к прекращению синтеза дистрофина, либо к снижению его функциональной активности. Распространенность не зависит от континента или национальности и составляет 1 случай на 3–5 тыс. мальчиков или 1 случай на 50 млн девочек [1].

Дистрофин — важный белок цитоскелета мышечных клеток, располагается внутриклеточно, соединяя актиновые нити с матриксом, благодаря чему защищает сарколемму от повреждающей силы, возникающей при растяжении и сокращении мышечной ткани, выполняя «амортизирующую» функцию. Нестабильность сарколеммы вследствие недостатка дистрофина приводит к ее разрывам или к дельта-повреждениям [11]. В связи с этим чем выше мышечная нагрузка, тем больше в работающей области накапливаются повреждения (особенно это заметно в скелетных мышцах и сердце). Скелетные мышцы наиболее подвержены повреждению при быстрых и эксцентрических силовых нагрузках, поэтому такие упражнения, как прыжки на батуте, приседания, подтягивания и отжимания, противопоказаны пациентам с дистрофинопатией [4]. Нарушение целостности сарколеммы приводит также к повышению уровня внутриклеточного кальция, который препятствует восстановлению повреждений и влечет за собой митохондриальную дисфункцию, а это связано и с уменьшением выработки АТФ и накоплением активных форм кислорода, что провоцирует окислительно-восстановительный дисбаланс в клетках, приводящий к их дисфункции и гибели [9]. Еще одним отягощающим фактором является неспецифическое воспаление в поврежденных участках. Из-за разрушения клеток цитоплазматическое содержимое постоянно выделяется во внеклеточное пространство, в том числе лиганды Toll-подобных и других рецепторов, распознающих стандартные молекулярные паттерны патогенов, вызывая активацию каскадных путей врожденного иммунитета. Хроническое воспаление приводит к постепенному формированию фиброзно-жировой дегенерации мышц, которая уменьшает сократительный объем мышц, снижая функциональные возможности. Данные изменения характеризуются необрати-

мостью, невзирая на назначение патогенетической терапии. Выделение из поврежденных клеток миоастатина, TGFβ активирует миофибробласты, которые, в свою очередь, усиливают выработку внеклеточного матрикса с преобладанием коллагена I и III типа, образуя рубцовую соединительную ткань [3].

Именно поэтому недостаток дистрофина у пациентов с МДД приводит к повреждениям мышечной ткани, ее замещению фиброзной и жировой тканью и постепенной утрате пациентом возможности самостоятельного передвижения [1]. При МДД уровень дистрофина не достигает и 3 % от нормы, чего не хватает для полноценного функционирования мышц [7]. Помимо скелетной мускулатуры у пациентов с МДД страдают все группы мышц: сердечно-сосудистой системы, диафрагмы, желудочно-кишечного тракта.

Основным биохимическим маркером повреждения мышечной стенки является креатинфосфокиназа. У детей с МДД с рождения отмечается высокий уровень (в 100 и более раз выше нормы) креатинфосфокиназы, который имеет внепеченочное происхождение и свидетельствует о необратимом повреждении мышц [15]. Кроме того, могут отмечаться высокие уровни печеночных трансаминаз: аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, которые также имеют внепеченочное происхождение.

Мышечная дистрофия Дюшенна — сложное заболевание, требующее мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов. В настоящее время разработаны патогенетические препараты, повышающие как качество жизни за счет пролонгирования амбулаторного периода, так и продолжительность жизни пациентов с МДД. Часть из них действуют по принципу пропуска экзона, восстанавливая рамку считывания путем пропуска экзона, соседнего с делецией. Таким образом они позволяют синтезировать дистрофин, который короче на продолжительность делеции и один экзон, но полностью функциональный. При достижении терапевтического эффекта патогенетическая терапия позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов, повысить возможности получения ими образования и создания семьи, а их родители могут работать полный рабочий день, принося пользу обществу, и делать выбор в сторону рождения еще одного ребенка, предварительно пройдя генетическое консультирование.

Безопасность и эффективность терапии методом пропуска экзона

Терапия методом пропуска экзона подразумевает использование антисмысловых олигонуклеотидов для восстановления рамки считывания преМРК путем пропуска делеций в определенном экзоне гена *DMD*. Согласно российской статистике, мутация в 53-м экзоне обнаруживается примерно у 6–8 % пациентов [2].

В настоящее время в России зарегистрирован единственный препарат для подобного вида терапии – Вилтепсо® (вилтоларсен), антисмысловый олигонуклеотид, обеспечивающий пропуск 53-го экзона, в результате чего синтезируется укороченный, но функционально активный дистрофин. Вилтепсо® был разработан в Японии компанией Nippon Shinyaku (Киото) совместно с Национальным центром неврологии и психиатрии (Токио). Активная фармацевтическая субстанция вилтоларсена производится в Японии компанией Fuji Yakuhin. Производство готовой лекарственной формы Вилтепсо® и выпускающий контроль качества осуществляются на заводе компании «Р-Фарм» в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (GMP). Вилтоларсен уже получил одобрение в Японии, США и Республике Казахстан на основании высокой эффективности и безопасности: в ходе клинических исследований (КИ) было

продемонстрировано значительное увеличение экспрессии мышечного дистрофина после приема препарата, при этом серьезных нежелательных явлений (НЯ) зарегистрировано не было [5].

Вилтоларсен хорошо переносится пациентами, что подтверждает I фаза КИ, проведенная в Японии с июня 2013 г. по сентябрь 2014 г. [13]. Это было открытое КИ с повышением дозы для определения безопасности, фармакокинетики и эффективности NS-065/NCNP-01 у пациентов с МДД с мутациями в гене дистрофина, рамки считывания которых могут быть восстановлены путем пропуска 53-го экзона. Исследование было зарегистрировано в международной системе КИ NCT02081625 [16]. Всего в исследование было включено 10 детей от 6 до 16 лет (средний возраст – 11 ± 3 года), 7 из которых на момент включения в исследование были неамбулаторными в течение периода от 2 до 6 лет. Несмотря на то что во всем мире «золотым стандартом» лечения МДД считается терапия глюкокортикоидными препаратами, не все дети, включенные в это исследование, получали глюкокортикоиды. Более подробно включенные в исследование пациенты описаны в табл. 1.

Основной целью исследования I фазы была оценка безопасности препарата. За время наблюдения всего

Таблица 1. Характеристика участников клинического исследования I фазы
Table 1. Characteristics of participants in the phase I clinical trial

Когорта Cohort	Делеция Deletion	Возраст участия в клиническом исследовании, лет Age of participation in the clinical trial, years	Масса тела, кг Body weight, kg	Суммарная доза, мг Total dose, mg	Возраст потери возможности ходить, лет Age of loss ambulation, years	Глюкокортикоиды Glucocorticosteroids	Другие виды терапии Other therapy
1,25 мг/кг 1.25 mg/kg							
NS-06	48–52	12	37,8	550	10	Нет No	Нет No
NS-05	45–52	16	36,3	520	10	14 мг/сут 14 mg/day	Циметидин Cimetidine
NS-02	48–52	14	48,1	720	8	Нет No	Нет No
5 мг/кг 5 mg/kg							
NS-04	45–52	8	23,8	1420	Амбулаторный Ambulant	15 мг/интермет 15 mg/intermet	Фамотидин Famotidine
NS-01	48–52	10	48,8	2940	Неизвестен Unknown	20 мг/интермет 20 mg/intermet	Нет No
NS-03	45–52	11	44,3	2630	9	10 мг/сут 10 mg/day	Нет No

Окончание табл. 1
End of table 1

Когорта Cohort	Делеция Deletion	Возраст участия в клиническом исследовании, лет Age of participation in the clinical trial, years	Масса тела, кг Body weight, kg	Суммарная доза, мг Total dose, mg	Возраст потери возможности ходить, лет Age of loss ambulation, years	Глюко-кортико-стероиды Glucocortico-steroids	Другие виды терапии Other therapy
20 мг/кг 20 mg/kg							
NS-07	48–52	14	83,4	19 790	12	8 мг/интер-мет 8 mg/intermet	Нет No
NS-09	45–52	13	26,9	9100	10	Нет No	Нет No
NS-08	49–52	8	39,8	6490	Амбула-торный Ambulant	Нет No	Нет No
NS-10	45–52	6	23,4	5750	Амбула-торный Ambulant	15 мг/сут 15 mg/day	Са-L-аспарат Ca-L-aspartate

Примечание. мг/интермет — доза преднизолона в миллиграммах/прием по интермиттирующей схеме (не ежедневно).
Note. mg/intermet — prednisolone dose in milligrams/dose according to intermittent regimen (not daily).

было зарегистрировано 72 НЯ (табл. 2), из них 68 были отнесены в группу слабых и 4 — в группу умеренных. Тяжесть НЯ оценивалась в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений версии 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0). При этом ни один из участников не выбыл из КИ из-за НЯ, что подтверждает безопасный профиль препарата [15]. Протеинурия, по-видимому, была случайным явлением, не связанным с приемом препарата, однако в отчете о КИ она упоминается как побочная лекарственная реакция, поскольку в ходе исследования не удалось выявить лежащий в ее основе механизм. В ходе исследования не было выявлено ни одного серьезного НЯ. Не зарегистрировано ни одного случая отмены препарата, и ни один из участников не выбыл из КИ. Антитела против дистрофина человека или исследуемого препарата не были обнаружены в сыворотке ни у одного из 10 пациентов. Таким образом, были продемонстрированы хорошая переносимость, низкая иммуногенность и безопасность препарата.

В ходе этого исследования также оценивалась фармакокинетика препарата. Концентрация вилтоларсена в плазме крови определялась в течение 10 ч после введения препарата. Максимальная концентрация лекарственного средства в плазме (C_{max}) и площадь под кривой зависимости концентрации от времени

с момента 0 до момента t для лекарственного средства в плазме (AUC_{0-t}) были дозозависимыми. Фармакокинетические характеристики Вилтепсо® приведены в табл. 3 [13].

Эффективность проводимой терапии в данном исследовании оценивали по количеству пропущенного 53-го экзона. Оценку проводили с использованием праймерспецифической полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Пропуск экзонов увеличился у всех участников исследования. Статистически значимое дозозависимое увеличение пропуска экзонов было выявлено с помощью тренд-теста Джонкхир Терпстры ($p = 0,0166$). Наблюдалась выраженная корреляция между пропуском экзонов и C_{max} конечной дозы. Наиболее заметное увеличение количества дистрофина наблюдалось у пациента NS-07: до лечения уровень дистрофина был близок к 0, тогда как после 12 нед терапии он составил 17,6 % от нормы (от 100 %). У 7 (70 %) из 10 пациентов уровень дистрофина на фоне терапии вилтоларсеном был значительно выше, чем до лечения ($p < 0,05$) (рис. 1).

Проведенное исследование продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и многообещающую фармакокинетику. Отмечалось дозозависимое увеличение пропуска экзона в мышцах. Проводимая терапия переносилась удовлетворительно; не было зарегистрировано ни одного случая серьезного НЯ, все

Таблица 2. Наблюдаемые нежелательные явления, n

Table 2. Observed adverse events, n

Нежелательное явление Adverse event	Доза, мг/кг Dose, mg/kg		
	1,25	5	20
Повышение концентрации N-ацетилглюкозамина Increased concentration of N-acetylglucosamine	3	3	3
Протеинурия Proteinuria	1	3	4
Альбуминурия Albuminuria	2	2	3
Анемия Anemia	1	3	3
Повышение концентрации интерлейкина Increased concentration of interleukin	2	1	2
Повышение концентрации натрийуретического гормона Increased concentration of natriuretic hormone	1	1	0
Повышенное диастолическое давление High diastolic pressure	0	2	0
Повышенная концентрация C3 компонента комплемента Increased concentration of complement component C3	2	0	0
Повышенное содержание β-2-микроглобулина Elevated levels of β-2 microglobulin	0	0	2

Таблица 3. Фармакокинетика препарата

Table 3. Pharmacokinetics of the drug

Введение Infusion	Доза, мг/кг Dose, mg/kg	C_{max} , нг/мл C_{max} , ng/ml	T_{max} , ч T_{max} , h	AUC, нг×ч/мл AUC, ng×h/ml	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h
Первое First	1,25 (n = 3)	6040 ± 300	1,0 ± 0,0	8410 ± 1310	1,66 ± 0,17
	5 (n = 3)	21 800 ± 4400	0,833 ± 0,289	28 700 ± 3900	1,65 ± 0,2
	20 (n = 4)	70 200 ± 44900	0,750 ± 0,289	98 900 ± 54100	1,84 ± 0,76
Последнее Last	1,25 (n = 3)	56 400 ± 2440	0,833 ± 0,289	8410 ± 3520	1,78 ± 0,05
	5 (n = 3)	19 500 ± 1400	0,667 ± 0,289	27 700 ± 8800	1,52 ± 0,06
	20 (n = 4)	72 800 ± 26 400	0,875 ± 0,25	115 000 ± 56 000	1,73 ± 0,76

НЯ носили легкий или умеренный характер и не потребовали отмены препарата или пропуска введения.

В ходе международного многоцентрового КИ II фазы, проведенного на Североамериканском континенте, изучались 2 дозы вилтоларсена: 40 мг/кг (низкая доза) и 80 мг/кг (высокая доза). Исследование зарегистрировано американским регулятором NCT02740972 [14]. Данное исследование проходило в 5 центрах США и 1 центре Канады с декабря 2016 г. по февраль 2018 г., в нем принимало участие 16 амбулаторных пациентов в возрасте от 4 до 9 лет; средний возраст участников

составил $7,4 \pm 1,8$ года (4-недельное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование безопасности, за которым следует 20-недельное open-label-исследование) [7]. В результате исследования доза 80 мг/кг показала сопоставимую безопасность, но большую эффективность по сравнению с 40 мг/кг (табл. 4). Среднее увеличение количества дистрофина составило $\approx 6\%$ от нормы на фоне приема вилтоларсена в дозе 80 мг/кг/нед (рис. 2); у 7 (88 %) из 8 пациентов было отмечено повышение уровня дистрофина $\approx 3\%$ и более к 25-й неделе лечения (рис. 3).

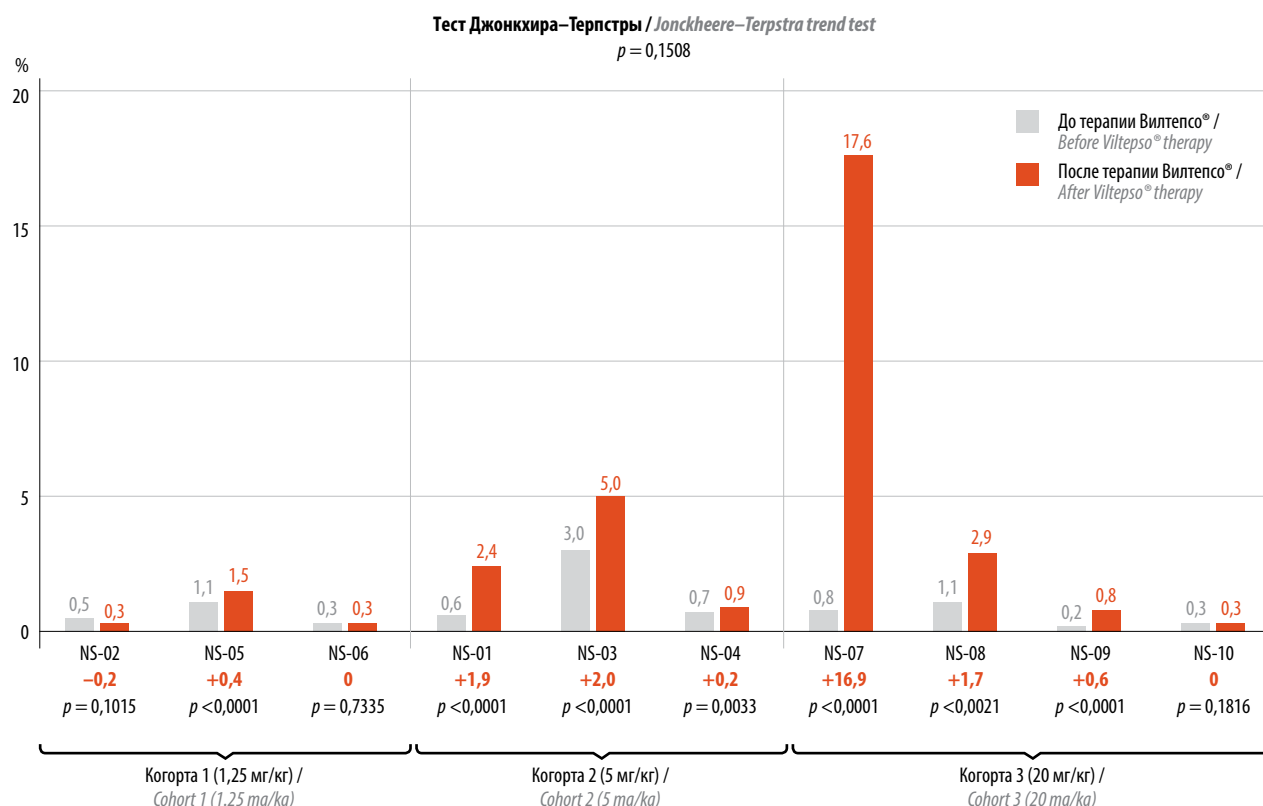


Рис. 1. Динамика уровня дистрофина до и на фоне терапии Вилтепсо®

Fig. 1. Dynamics of dystrophin before and during Viltepso® therapy

Таблица 4. Выбор терапевтической дозы

Table 4. Selection of therapeutic dose

Показатель Parameter	40 мг/кг 40 mg/kg	80 мг/кг 80 mg/kg
Повышение уровня дистрофина (вестерн-блоттинг), % Increased dystrophin level (western blot), %	5,7	5,9
Доля пропущенной мРНК дистрофина, % Proportion of missing dystrophin mRNA, %	17,4	43,9
Доля дистрофин-положительных волокон (иммуноферментный анализ), % Proportion of dystrophin-positive fibers (ELISA), %	14,3	34,8
Повышение уровня дистрофина (иммунофлуоресценция), % Increased dystrophin level (immunofluorescence), %	12,8	33,0

Следует отдельно отметить, что существующая в настоящее время патогенетическая терапия МДД не приводит к полному выздоровлению. Цель терапии — снизить скорость прогрессирования заболевания и, как следствие, сохранить двигательные и функциональные возможности, повысить качество жизни пациентов. Согласно источникам литературы, при МДД уровень экспрессии дистрофина остается $< 3\%$ [10, 12, 18]. Исход-

ные данные биопсии мышц у участников исследования показали неопределяемый или низкий уровень дистрофина. Средний процент дистрофина у участников в финале этого исследования составил $5,7\%$ в группе, получавшей 40 мг/кг вилтоларсена, и $5,9\%$ в группе, получавшей 80 мг/кг. Биопсия мышц продемонстрировала правильную локализацию препарат-индуцированного дистрофина в мышечных клетках. Определение

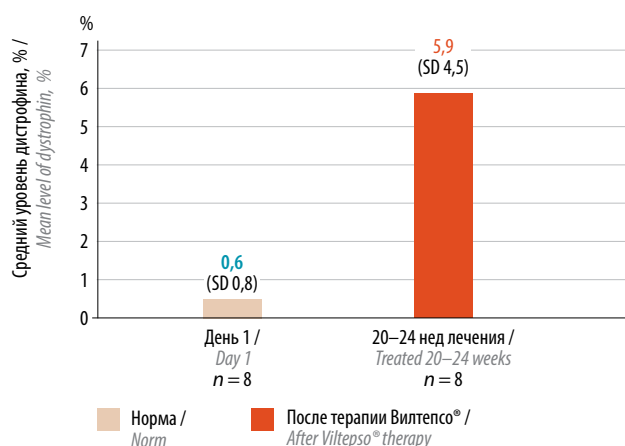


Рис. 2. Среднее увеличение экспрессии дистрофина
Fig. 2. Average increase in dystrophin expression

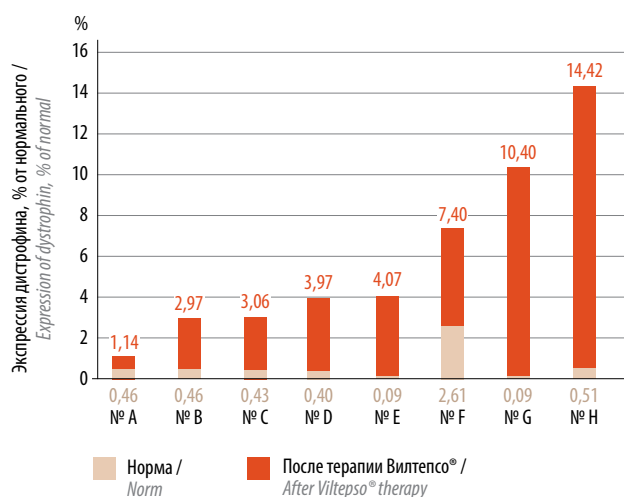


Рис. 3. Уровень дистрофина к 25-й неделе
Fig. 3. Dystrophin level at week 25

дистрофина на уровне $>3\%$, что продемонстрировало данное КИ, говорит о том, что клинически, на фоне лечения вилтоларсеном, отмечается положительная динамика в виде снижения скорости прогрессирования заболевания [7].

Вместе с тем следует помнить, что положительная динамика на фоне терапии — это не только уровень препарат-индуцированного дистрофина в мышечных клетках и его правильная локализация, но и физическое состояние ребенка на фоне лечения. Уровень двигательной активности как один из признаков эффективности терапии можно оценить по динамике функциональных тестов в сравнении с динамикой пациентов, не получающих патогенетическую терапию (исторический контроль) [7]. В данном исследовании после 20 (группа плацебо) или 24 нед отмечались раз-

личия функциональных тестов. По сравнению с 65 участниками контрольной группы (исторический контроль), сопоставимыми по возрасту и лечению, все 16 участников, получавших вилтоларсен, показали значительное улучшение показателей функциональных тестов по сравнению с исходным уровнем, включая скорость ходьбы на 10 м (вилтоларсен: $+0,23$ м/с; контроль: $-0,04$ м/с), тест 6-минутной ходьбы (вилтоларсен: 28,9 м; контроль: $-65,3$ м) и время подъема из положения лежа (вилтоларсен: $-0,19$ с; контроль: $+0,66$ с). Более наглядно изменение скоростных и временных показателей проиллюстрировано на рис. 4–6.

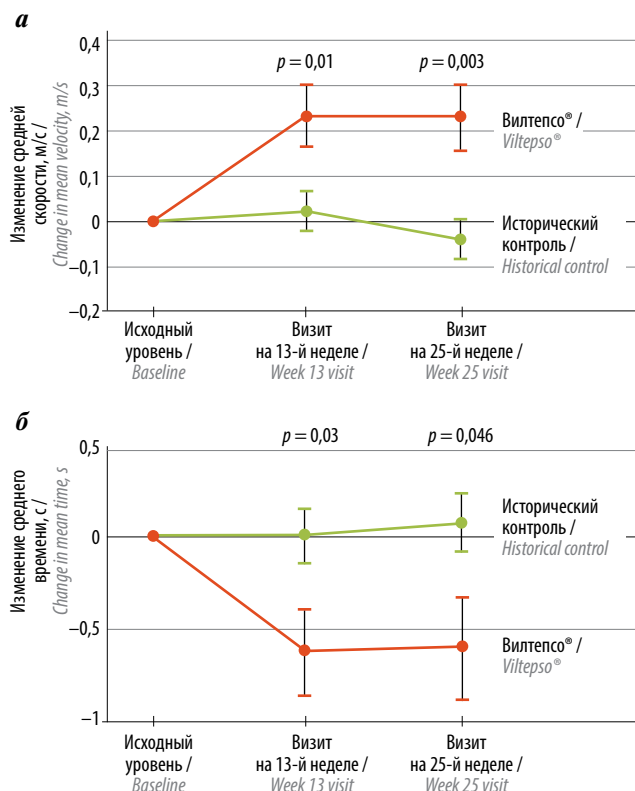


Рис. 4. Динамика скорости (а) и времени (б) ходьбы на 10 м
Fig. 4. Dynamics of speed (a) and time (б) of walking 10 meters

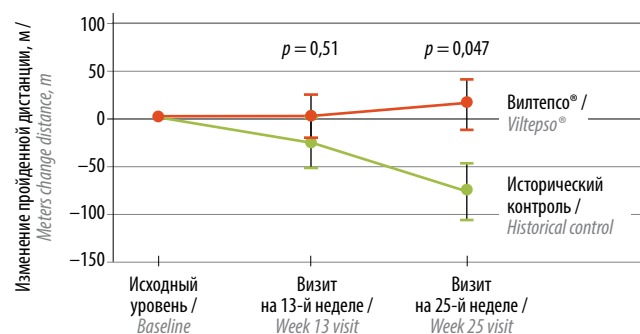


Рис. 5. Динамика теста 6-минутной ходьбы
Fig. 5. Dynamics of the 6-minute walk test

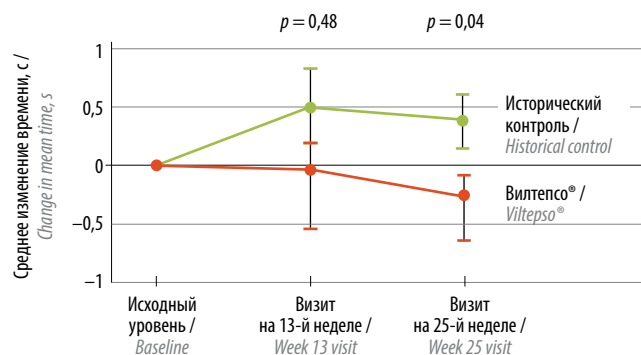


Рис. 6. Динамика времени подъема с пола
Fig. 6. Dynamics of time to rise from the floor

У 15 (94 %) из 16 участников было зарегистрировано хотя бы 1 НЯ (табл. 5), при этом не было зарегистрировано ни одного серьезного НЯ, а также НЯ, связанных, по мнению исследователей, с приемом исследуемого препарата. Все НЯ не потребовали назначения дополнительной терапии. Наиболее частыми НЯ были кашель (у 4 участников) и назофарингит (у 4 участников). Диарея и рвота были зарегистрированы у 2 участников во 2-м, открытом, периоде исследования. Клинически значимых изменений лабораторных показателей крови и мочи по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось. Показатели концентрации креатинфосфокиназы в сыворотке крови были повышены и значительно варьировали. Не зарегистрирова-

Таблица 5. Сводная таблица по безопасности клинического исследования NCT02740972
Table 5. Safety summary table for NCT02740972

Показатель Parameter	4-недельный двойной слепой плацебоконтролируемый период 4-week double-blind placebo-controlled period			20-недельный открытый период 20 week open period		Всего Total (n = 16)
	Плацебо Placebo (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 6)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 5)	40 мг/кг 40 mg/kg (n = 8)	80 мг/кг 80 mg/kg (n = 8)	
1	2	3	4	5	6	7
НЯ AEs						
Число НЯ, n Number of AEs, n	5	6	6	13	28	61
Число НЯ, возникших во время лечения, n Number of treatment-emergent AEs, n	5	6	6	13	28	58
Число пациентов, у которых возникали НЯ во время лечения, n (%) Number of patients who experienced AEs during treatment, n (%)	3 (60)	4 (67)	4 (80)	5 (63)	7 (88)	15 (94)
Любые НЯ, связанные с лечением, n Any treatment-related AEs, n	0	0	0	0	0	0
Число пациентов, прекративших терапию из-за НЯ, возникших во время лечения, n Number of patients who discontinued therapy due to AEs that emerged during treatment, n	0	0	0	0	0	0
Любые серьезные НЯ, возникшие во время лечения, n Any serious AEs during treatment period, n	0	0	0	0	0	0
Случаи летального исхода во время исследования, n Died patients, n	0	0	0	0	0	0

Окончание табл. 5
End of table 5

1	2	3	4	5	6	7
НЯ, возникшие во время лечения у более чем 1 пациента, n (%) Treatment-emergent AEs occurring in more than one patient, n (%)						
Инфекции и инвазии Infections and infestations	1 (20)	0	1 (20)	1 (13)	5 (63)	6 (38)
Назофарингит Nasopharyngitis	1 (20)	0	1 (20)	0	4 (50)	4 (25)
Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения Diseases of the respiratory system, chest and mediastinum	0	1 (17)	2 (40)	2 (25)	2 (25)	7 (44)
Кашель Cough	0	0	1 (20)	2 (25)	2 (25)	5 (31)
Заложенность носа Nasal congestion	0	1 (17)	0	1 (13)	0	2 (13)
Травмы, отравления и осложнения после процедур Injuries, poisoning and complications after procedures	1 (20)	0	1 (20)	2 (25)	1 (13)	4 (25)
Ушиб Injury	0	0	1 (20)	0	1 (13)	2 (13)
Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1 (20)	0	1 (20)	2 (25)	1 (13)	4 (25)
Артралгия Arthralgia	1 (20)	0	1 (20)	0	0	2 (13)
Расстройства желудочно-кишечного тракта Gastrointestinal disorders	0	0	0	1 (13)	2 (25)	3 (19)
Диарея Diarrhea	0	0	0	1 (13)	1 (13)	2 (13)
Тошнота Nausea	0	0	0	0	2 (25)	2 (13)

Примечание. НЯ — нежелательные явления.
Note. AEs — adverse events.

но случаев снижения дозы, прекращения лечения из-за НЯ или смерти пациента. Более подробно зафиксированные НЯ описаны в табл. 5 [7].

Терапия Вилтепсо®, направленная на пропуск 53-го экзона, вызывала значительную выработку дистрофина *de novo* и продемонстрировала клиническое улучшение временных показателей функциональных тестов по сравнению с аналогичными показателями

в группе исторического контроля. При биопсии мышц было отмечено значительное повышение экспрессии дистрофина по сравнению с исходным уровнем. При этом средний уровень дистрофина составил 5,7 % в группе с дозой вилтоларсена 40 мг/кг и 5,9 % в группе с дозой 80 мг/кг. Хотя невозможно провести прямые сравнения между исследованиями, уровень дистрофина, индуцированный вилтоларсеном, является самым высоким

на сегодняшний день в клинических исследованиях терапии с пропуском экзона. Кроме того, значительное повышение уровня дистрофина, индуцированного вилтотарсеном, также наблюдалось при количественном измерении с помощью масс-спектрометрии и иммунофлуоресцентном окрашивании. С учетом сопоставимой безопасности обеих доз Вилтепсо® и большей эффективности дозы 80 мг/кг как по оценке функциональных тестов, так и по количеству дистрофина в мышцах, терапевтически эффективной была выбрана доза 80 мг/кг, вводимая внутривенно примерно в течение 1 ч 1 раз в неделю.

Полученные в ходе этого исследования результаты легли в основу пакета документов, поданного на регистрацию препарата в США и Японии, и летом 2020 г. было получено одобрение американского регулятора по ускоренной процедуре [8].

В то время, когда американский регулятор рассматривал документы, компанией-производителем было принято решение продолжить наблюдение за детьми, участвующими в описанном выше исследовании. Был разработан новый протокол КИ, целью которого была оценка долгосрочной эффективности и безопасности Вилтепсо®. В новое исследование включались только участники предыдущего, если они или их законные представители изъявляют желание продолжить участие в КИ. Единственным условием было продолжение терапии в ранее получаемой дозе. Т.е. несмотря на уже выбранную терапевтическую дозу 80 мг/кг, до момента получения одобрения регулятора все согласившиеся продолжить участие в исследовании пациенты сохраняли свою принадлежность к той же дозе, что и в первом исследовании.

В декабре 2022 г. завершилась II фаза КИ препарата, которая проходила в США и в Канаде (много-

центровое открытое расширенное исследование продолжительностью 192 нед) [5]. Исследование было зарегистрировано в международной базе КИ NCT03167255 [17]. По завершении исследования фазы II участникам была предоставлена возможность принять участие в долгосрочном расширенном исследовании (NCT03167255), основной целью которого была оценка клинической эффективности и безопасности Вилтепсо® в течение более длительного периода времени (дополнительно 192 нед). Это многоцентровое открытое расширенное исследование II фазы Вилтепсо®, вводимого в дозах 40 и 80 мг/кг еженедельно в течение дополнительных 192 нед. В нем оценивали безопасность, переносимость и клиническую эффективность Вилтепсо® при еженедельном внутривенном введении в течение дополнительного периода лечения продолжительностью 192 нед или до включения в отдельную долгосрочную программу наблюдения, в зависимости от того, что произойдет раньше [5].

Все 16 участников 24-недельного исследования приняли решение продолжить участие в новом протоколе, чтобы продолжить оценку двигательной активности и безопасности приема препарата. Все пациенты сохранили принадлежность к группам, получавшим дозы 40 и 80 мг/кг при введении препарата 1 раз в неделю (рис. 7). Стоит отметить, что новый протокол был рассчитан на 192 нед. Учитывая, что дети перешли из предыдущего КИ продолжительностью 24 нед, не прерывая прием препарата, в общей сложности пациенты получали препарат 216 нед, т.е. 4 года. В настоящее время это самое продолжительное исследование препаратов группы антисмысловых олигонуклеотидов для терапии МДД.

Дизайн обоих исследований (24- и 192-недельного) представлен на рис. 7.

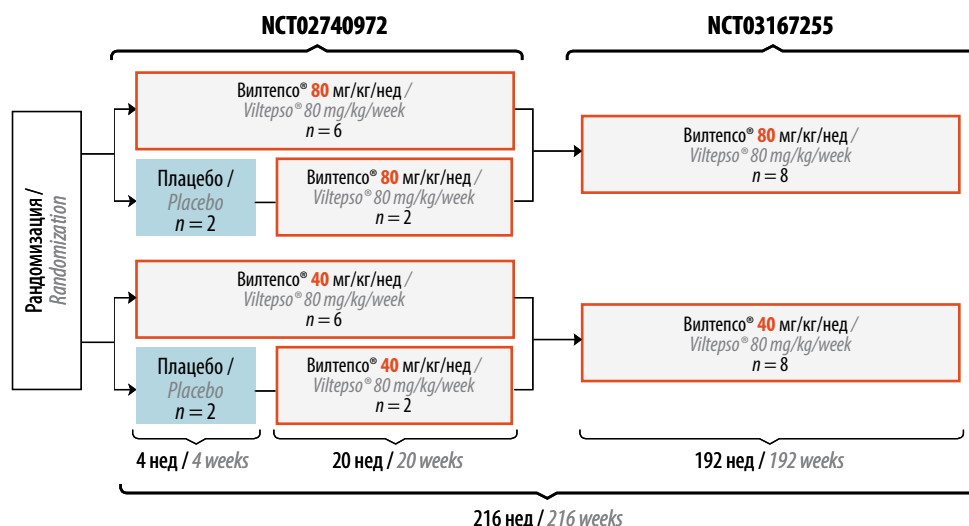


Рис. 7. Дизайн клинических исследований NCT02740972 и NCT03167255

Fig. 7. Design of clinical trials NCT02740972 and NCT03167255

Безопасность была аналогична той, которая наблюдалась в предыдущем, 24-недельном исследовании. Все пациенты отметили НЯ во время исследования, однако только одно, по мнению исследователей, было связано как с процедурой, так и с приемом препарата (внутривенная инфузия, доза 80 мг/кг/нед) – ему присвоили легкую степень. Наиболее частыми НЯ (табл. 6), которые возникали у $\geq 25\%$ пациентов, были кашель, назофарингит, укусы насекомых и сыпь. Во время исследования не было зарегистрировано случаев прекращения приема препарата из-за НЯ и случаев смертельного исхода. Серьезные НЯ, связанные с лечением, не были зафиксированы, также не регистрировались случаи отмены терапии или досрочного выхода из исследования из-за НЯ или плохой переносимости терапии. Смертельных исходов не было зафиксировано [6]. Все зарегистрированные НЯ представлены в табл. 6.

В этом исследовании препарат Вилтепсо® хорошо переносился, при этом зарегистрированные НЯ были легкими или среднетяжелыми. Все участники завершили участие в КИ, не было ни одного случая отказа или досрочного завершения в КИ из-за НЯ или по другим причинам. В этом исследовании не было выявлено НЯ,

связанных с лечением, и новых или неожиданных данных о безопасности применения Вилтепсо®. Большинство НЯ соответствовали ожидаемым в педиатрической популяции с МДД.

Для оценки эффективности терапии использовались функциональные тесты и оценка мышечной силы. По результатам тестов были зафиксированы сохранение двигательной функции в течение первых 2 лет и значительное замедление прогрессирования заболевания в течение следующих 2 лет у участников, получавших вилтоларсен. При этом результаты статистически значимо отличались у участников, получавших вилтоларсен, по сравнению с контрольной группой, с 73-й по 205-ю неделю. Первичной конечной точкой исследования была динамика времени подъема с пола. Улучшения по сравнению с исходным уровнем были статистически значимыми ($p < 0,05$) для времени подъема с пола (в секундах) и скорости подъема с пола, начиная с 37-й недели (рис. 8) [5].

Другие показатели функциональных тестов показывали аналогичную динамику. Так, динамика скорости при проведении теста ходьбы на 10 м продемонстрировала статистически значимую разницу в группе вилтоларсена по сравнению с историческим конт-

Таблица 6. Сводная таблица по безопасности клинического исследования NCT03167255, n (%)

Table 6. Safety summary table for NCT03167255, n (%)

Нежелательное явление Adverse event	Вилтепсо 40 мг/кг/нед (n = 8) Viltepso 40 mg/kg/week (n = 8)	Вилтепсо 80 мг/кг/нед (n = 8) Viltepso 80 mg/kg/week (n = 8)	Всего (n = 16) Total (n = 16)
Кашель Cough	5 (62,5)	4 (50,0)	9 (56,3)
Назофарингит Nasopharyngitis	4 (50,0)	4 (50,0)	8 (50,0)
Укус насекомого Insect bite	4 (50,0)	2 (25,0)	6 (37,5)
Сыпь Rash	2 (25,0)	4 (50,0)	6 (37,5)
Лихорадка Fever	2 (25,0)	3 (37,5)	5 (31,3)
Рвота Vomiting	3 (37,5)	2 (25,0)	5 (31,3)
Обмороки Fainting	4 (50,0)	0	4 (25,0)
Головная боль Headache	2 (25,0)	2 (25,0)	4 (25,0)
Грипп Flu	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (25,0)
Заложенность носа Nasal congestion	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (25,0)

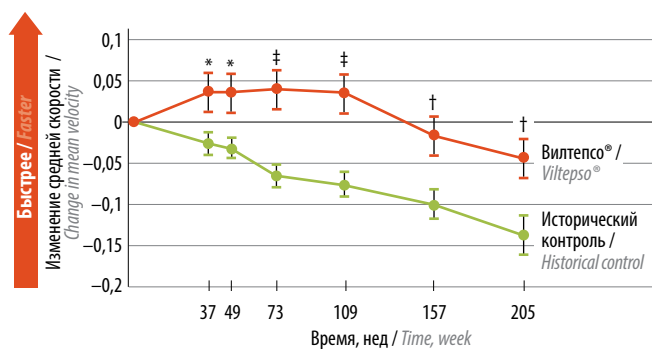


Рис. 8. Динамика скорости подъема с пола

Fig. 8. Dynamics of the speed of lifting from the floor

ролем, начиная с 37-й недели исследования, и оставалась статистически значимой до последнего измерения (рис. 9).

В настоящее время проведенное исследование является самым продолжительным КИ для группы препаратов экзон-скиппинга, которое не только показало безопасность и хорошую переносимость, но и зафиксировало улучшение двигательной активности пациентов. Применение Вилтепсо® позволило сохранить способность ходить у всех 16 пациентов (100 %), независимо от получаемой дозы препарата, в течение всего периода исследования. Это позволяет с уверенностью говорить об эффективности и обоснованности применения Вилтепсо® в клинической практике [5, 6].

Выводы

Вилтепсо® — первый зарегистрированный в России препарат для терапии методом пропуска экзона, который применяется у пациентов с прогрессирующей МДД с подтвержденной мутацией гена *DMD*, поддающейся коррекции путем пропуска 53-го экзона. Препарат вводится 1 раз в неделю путем внутривенной инфузии.

В ходе КИ препарат позволил увеличить экспрессию дистрофина в клетках (среднее увеличение дистрофина

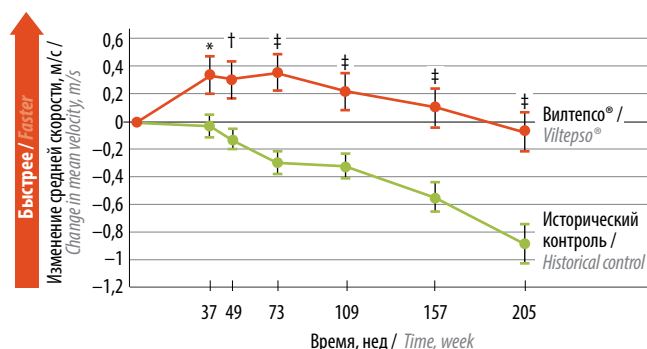


Рис. 9. Динамика скорости теста ходьбы на 10 м

Fig. 9. Dynamics of the 10-meter walking test speed

составило $\approx 6\%$ от нормы), улучшить показатели выполнения функциональных тестов двигательной активности и увеличить мышечную силу, а значит, не только продлить пациентам жизнь, но и обеспечить сохранность ее высокого качества. В свою очередь, при 4-летнем исследовании на пациентах с МДД, способных ходить, препарат позволил остановить прогрессирование заболевания в течение первых 2 лет терапии и значительно замедлить прогрессирование в течение последующих 2 лет исследования по сравнению с группой исторического контроля. Стоит отдельно отметить, что, несмотря на возраст участников исследования ($7,4 \pm 1,8$ года) на момент начала участия в исследовании, в течение всех 4 лет наблюдения в рамках проведенного КИ все участники сохранили способность самостоятельно ходить.

Таким образом, вилтоларсен — хорошо изученный препарат; все клинические исследования доказали его безопасность, продемонстрировали хорошую переносимость, отсутствие серьезных НЯ, улучшение или сохранение двигательных функций пациентов. Применение вилтоларсена в сочетании с традиционными методами лечения обеспечит несомненный прогресс в борьбе с таким тяжелым нервно-мышечным заболеванием, как МДД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мышечная дистрофия Дюшенна. Мышечная дистрофия Беккера. Клинические рекомендации. М.: Минздрав России, 2023. Duchenne muscular dystrophy. Becker muscular dystrophy. Clinical guidelines. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2023. (In Russ.).
2. Поляков А.В. Современные возможности диагностики мышечной дистрофии Дюшенна. VI Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием «Орфанные болезни», 2024. Polyakov A.V. Modern diagnostic capabilities of Duchenne muscular dystrophy. VI All-Russian scientific and practical congress with international participation "Orphan diseases", 2024. (In Russ.).
3. Angulski A.B.B., Hosny N., Cohe H. et al. Duchenne muscular dystrophy: Disease mechanism and therapeutic strategies. Front Physiol 2023;14:1183101. DOI: 10.3389/fphys.2023.1183101
4. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. Lancet Neurol 2018;17(3):251–67. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
5. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Efficacy and safety of viltolarsen in boys with Duchenne muscular dystrophy: Results from the phase 2, open-label, 4-year extension study. J Neuromuscul Dis 2023;10(3):439–47. DOI: 10.3233/JND-221656

6. Clemens P.R., Rao V.K., Connolly A.M. et al. Long-term functional efficacy and safety of viltolarsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Neuromuscular Dis* 2022;9:493–501. DOI: 10.3233/JND-220811
7. 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
8. FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>.
9. Gissel H. The role of Ca²⁺ in muscle cell damage. *Ann NY Acad Sci* 2005;1066:166–80. DOI: 10.1196/annals.1363.013
10. Hoffman E.P., Fischbeck K.H., Brown R.H. et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1988;318(21):1363–8. DOI: 10.1056/NEJM198805263182104
11. Iwata Y., Katanosaka Y., Shijun Z. et al. Protective effects of Ca²⁺ handling drugs against abnormal Ca²⁺ homeostasis and cell damage in myopathic skeletal muscle cells. *Biochem Pharmacol* 2005;70(5):740–51. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.05.034
12. Flanigan K.M. Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurol Clin* 2014;32:671–88. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.05.002
13. Komaki H., Nagata T., Saito T. et al. Systemic administration of the antisense oligonucleotide NS-065/NCNP-01 for skipping of exon 53 in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2018;10(437):eaan0713. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0713
14. Researcher View. Safety and Dose Finding Study of NS-065/NCNP-01 in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02740972?tab=table>.
15. Roshmi R.R., Yokota T. Viltolarsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Drugs Today (Barc)* 2019;55(10):627–39. DOI: 10.1358/dot.2019.55.10.3045038
16. Study Details. Exploratory Study of NS-065/NCNP-01 in DMD. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02081625?intr=NS-065%2FNCNP-01&rank=2>.
17. Study Details. Extension Study of NS-065/NCNP-01 in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03167255?term=NCT03167255&rank=1>.
18. Van den Bergen J.C., Wokke B.H., Janson A.A. et al. Dystrophin levels and clinical severity in Becker muscular dystrophy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(7):747–53. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306350

ORCID авторов / ORCID of authors

В.М. Суслов / V.M. Suslov: <https://orcid.org/0000-0002-5903-8789>

Д.И. Руденко / D.I. Rudenko: <https://orcid.org/0009-0008-2770-6755>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 15.09.2024. Принята к публикации: 29.09.2024. Опубликована онлайн: 13.11.2024.

Article submitted: 15.09.2024. Accepted for publication: 29.09.2024. Published online: 13.11.2024.

Ангиоцентрическая глиома: клинико-патоморфологические и нейрорадиологические особенности редкой эпилептогенной опухоли (обзор литературы с описанием клинического случая)

В.С. Халилов^{1, 2}, А.Н. Кисляков³, О.А. Рылева⁴, Н.А. Медведева^{1, 5}, А.А. Холин²

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России»; Россия, 115409 Москва, ул. Москворечье, 20;

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

³ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Варис Садрутдинович Халилов khalilov.mri@gmail.com

Ангиоцентрическая глиома – крайне редкое нейроэпителиальное новообразование низкой степени злокачественности, введенное в классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения в 2007 г. Микроскопически она представляет собой скопление мономорфных биполярных клеток с преобладающим диффузным характером роста и очаговой периваскулярной агрегацией опухолевых клеток вокруг кровеносных сосудов, что как раз и формирует специфический ангиоцентрический паттерн. Несмотря на то что в литературе описано немногим более 100 случаев обнаружения ангиоцентрической глиомы, определен ряд специфических для этой опухоли клинических, патоморфологических и радиологических критериев, которые характерны для новообразований низкой степени злокачественности, ассоциированных с длительным течением эпилепсии (long-term epilepsy associated tumors). В статье представлены опыт комплексной междисциплинарной диагностики ангиоцентрической глиомы у ребенка с фокальной структурной эпилепсией и обзор литературы. Следует заметить, что это первый случай описания патоморфологически подтвержденной ангиоцентрической глиомы на территории Российской Федерации.

Ключевые слова: ангиоцентрическая глиома, эпилептогенная опухоль, структурная эпилепсия, нейровизуализация

Для цитирования: Халилов В.С., Кисляков А.Н., Рылева О.А. и др. Ангиоцентрическая глиома: клинико-патоморфологические и нейрорадиологические особенности редкой эпилептогенной опухоли (обзор литературы с описанием клинического случая). Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):51–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-51-59>

Angiocentric glioma: clinical, pathomorphological and neuroradiological features of a rare epileptogenic tumor (a review and clinical case)

V.S. Khalilov^{1, 2}, A.N. Kislyakov³, O.A. Ryleva⁴, N.A. Medvedeva^{1, 5}, A.A. Kholin²

¹Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 20 Moskvorechye St., Moscow 115409, Russia;

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

³Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4-yy Dobryninskiy Pereulok, Moscow 119049, Russia;
⁴N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;
⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Varis Sadrutdinovich Khalilov khalilov.mri@gmail.com

Angiocentric glioma is an extremely rare low-grade neuroepithelial tumor introduced into the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system in 2007. Microscopically, it is a cluster of monomorphic bipolar cells with a predominant diffuse growth pattern and focal perivascular aggregation of tumor cells around blood vessels, which forms a specific angiocentric pattern. Despite the fact that a little more than 100 cases of detection of angiocentric glioma have been described in the literature, a number of clinical, pathomorphological and radiological criteria specific for this tumor have been identified that are characteristic long-term epilepsy associated tumors. The article presents the experience of complex, interdisciplinary diagnosis of angiocentric glioma in a child with focal structural epilepsy and a review of the literature. It should be noted that this is the first case of describing pathomorphologically confirmed angiocentric glioma on the territory of the Russian Federation.

Keywords: angiocentric glioma, epileptogenic tumor, structural epilepsy, neuroimaging

For citation: Khalilov V.S., Kislyakov A.N., Ryleva O.A. et al. Angiocentric glioma: clinical, pathomorphological and neuroradiological features of a rare epileptogenic tumor (a review and clinical case). *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):51–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-51-59>

В 2005 г. впервые было описано опухолевое новообразование, сочетающее в себе микроскопические признаки эпендимомы и астроцитомы с хорошо узнаваемым, ангиоцентрическим паттерном роста [11, 21]. Первоначальное название «мономорфная ангиоцентрическая глиома» было изменено на «ангиоцентрическая глиома» (АГ), и под таким названием опухоль была включена в классификацию опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ЦНС ВОЗ) 2007 г., где была отнесена к группе «Другие нейроэпителиальные опухоли» из-за ее неопределенного гистогенеза [13, 14, 21]. Согласно последней редакции классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г., АГ определяется как диффузная глиома детского типа, соответствующая I степени злокачественности, демонстрирующая специфический ангиоцентрический паттерн роста, инфильтративную кайму и ультраструктурные особенности эпендимальной дифференцировки [14]. Микроскопически она состоит из мономорфных биполярных клеток с преобладающим диффузным характером роста и по крайней мере очаговой периваскулярной агрегацией опухолевых клеток вокруг кровеносных сосудов (так называемый ангиоцентрический паттерн). При молекулярно-генетическом тестировании большинство АГ обнаруживают слияние генов *MYB* :: *QKI* либо иные мутации *MYB* [19, 21]. Это очень редко встречающаяся опухоль, и в настоящее время в литературе описано чуть более 100 случаев обнаружения АГ, как правило, у пациентов детского и молодого возраста, страдающих от эпилептических

приступов [22]. С учетом частой локализации в коре височных долей, практически отсутствующих упоминаний о прогрессии и частой ассоциации с фокальными кортикальными дисплазиями она была справедливо отнесена к группе опухолей низкой степени злокачественности, ассоциированных с длительным течением эпилепсии (long-term epilepsy associated tumors, LEAT) [5]. АГ имеет набор определенных радиологических критериев, среди которых наиболее часто упоминаются кортикальная локализация и «стеблевидное» трансмантальное распространение от стенки бокового желудочка до основного очага поражения [11].

В статье представлены клиничко-патоморфологические и радиологические особенности АГ у подростка, перенесшего повторное хирургическое лечение по поводу фармакорезистентной эпилепсии и рецидива опухоли. Также приведены анализ междисциплинарного взаимодействия при установлении диагноза и обзор литературы для определения вариантов ведения и лечения таких пациентов. Следует заметить, что это первый случай патоморфологически подтвержденной АГ, описанный на территории Российской Федерации.

Клинический случай

У пациента III., 17 лет, в возрасте 10 лет внезапно возникли эпизоды подергиваний в левой ноге длительно — до 30 с, частота эпизодов составляла до 1 раза в сутки. Через 2 мес развился генерализованный судорожный приступ, после чего родители обратились в детское медицинское учреждение по месту жительства, где

в рамках обследования при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) было выявлено объемное новообразование правой теменной доли (рис. 1). При проведении видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) ночного сна зарегистрирована регионарная эпилептиформная активность в теменно-затылочной области правого полушария. Пациенту была назначена противоэпилептическая терапия — вальпроат (депакин хроно) в дозе 1000 мг/сут, с дальнейшим наращиванием дозы до 1500 мг/сут, с непродолжительной положительной динамикой в виде отсутствия приступов.

При оценке неврологического статуса не было обнаружено каких-либо изменений со стороны высших психических функций, в двигательной и чувствительной сфере, а также со стороны черепно-мозговой иннервации.

При междисциплинарном обсуждении тактики ведения пациента, с учетом специфической радиологичес-

кой картины выявленных изменений в правой теменной доле, отсутствия очаговой симптоматики в неврологическом статусе, феноменологии приступов и результатов ВЭМ был установлен диагноз: объемное новообразование, предположительно дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНЭО). Пациенту было рекомендовано хирургическое вмешательство. Во время этой же госпитализации была проведена операция микрохирургического удаления опухоли правой теменной доли под контролем нейрофизиологического мониторинга (рис. 2). В течение первых 24 ч пациенту была выполнена постоперационная компьютерная томография, по результатам которой определялась зона постоперационных изменений в правой теменной области с признаками остаточного фрагмента опухоли в глубинном белом веществе. Постоперационная МРТ демонстрировала картину субтотальной резекции опухоли.

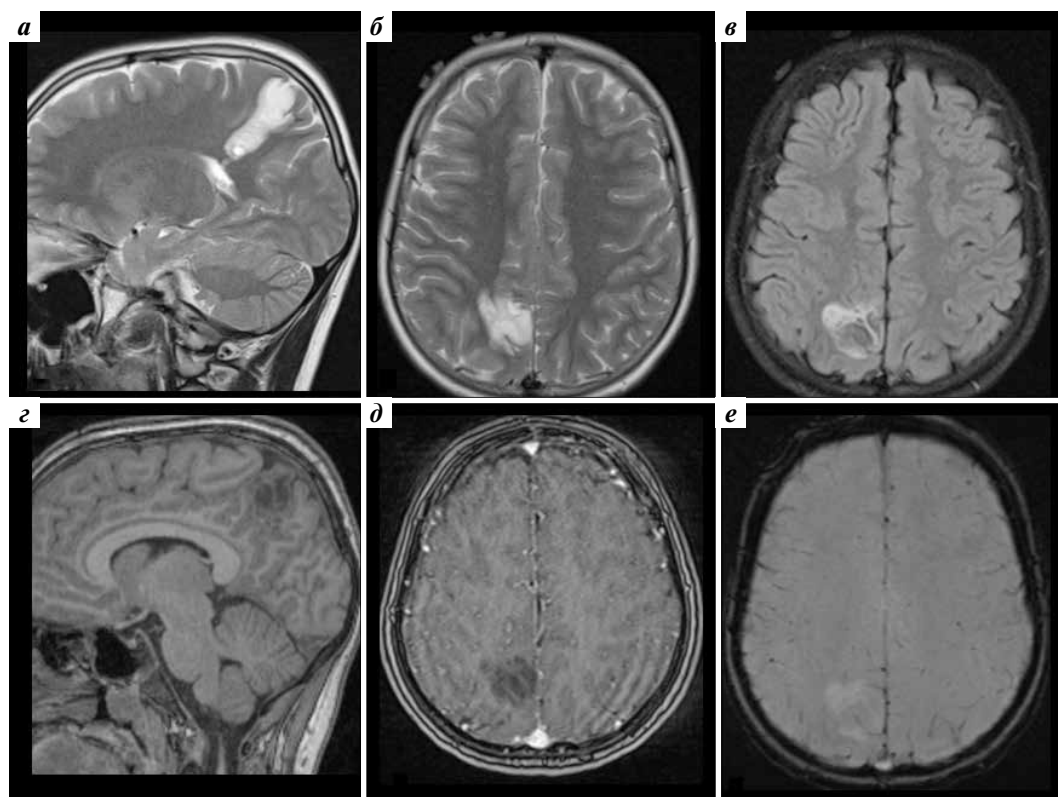


Рис. 1. Интрапаренхиматозное, дополнительное новообразование в парасагитальных отделах правой теменной доли демонстрирует мультикистозную структуру, отсутствие перифокального отека и минимальный масс-эффект в пределах предклинья. Также отмечается транзмантиальное распространение от стенки заднего рога бокового желудочка до основного очага поражения, локализованного в коре (а–г). На изображениях FLAIR определяется гиперинтенсивный ободок по границе опухоли с изоинтенсивным центральным фрагментом — симптом «яркого ободка» или несоответствия T2/FLAIR, характерный для дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли или диффузной IDH-мутантной астроцитомы (в). Новообразование не накапливает контрастный препарат (д) и не имеет признаков наличия неоваскуляризации и кальцинатов в структуре (е)

Fig. 1. An intraparenchymal, additional mass in the parasagittal regions of the right parietal lobe demonstrates a multicystic structure, absence of perifocal edema and minimal mass effect within the precuneus. Also, there is a “transmantle” spread from the wall of the posterior horn of the lateral ventricle to the main lesion localized in the cortex (a–g). On FLAIR images, a hyperintense rim is determined along the tumor border with an isointense central fragment — a symptom of a “bright rim sign” or T2/FLAIR mismatch pattern characteristic of dysembryoplastic neuroepithelial tumor or diffuse IDH-mutant astrocytoma (v). The formation does not accumulate contrast agent (d), without signs of neovascularization and calcifications in the structure (e)

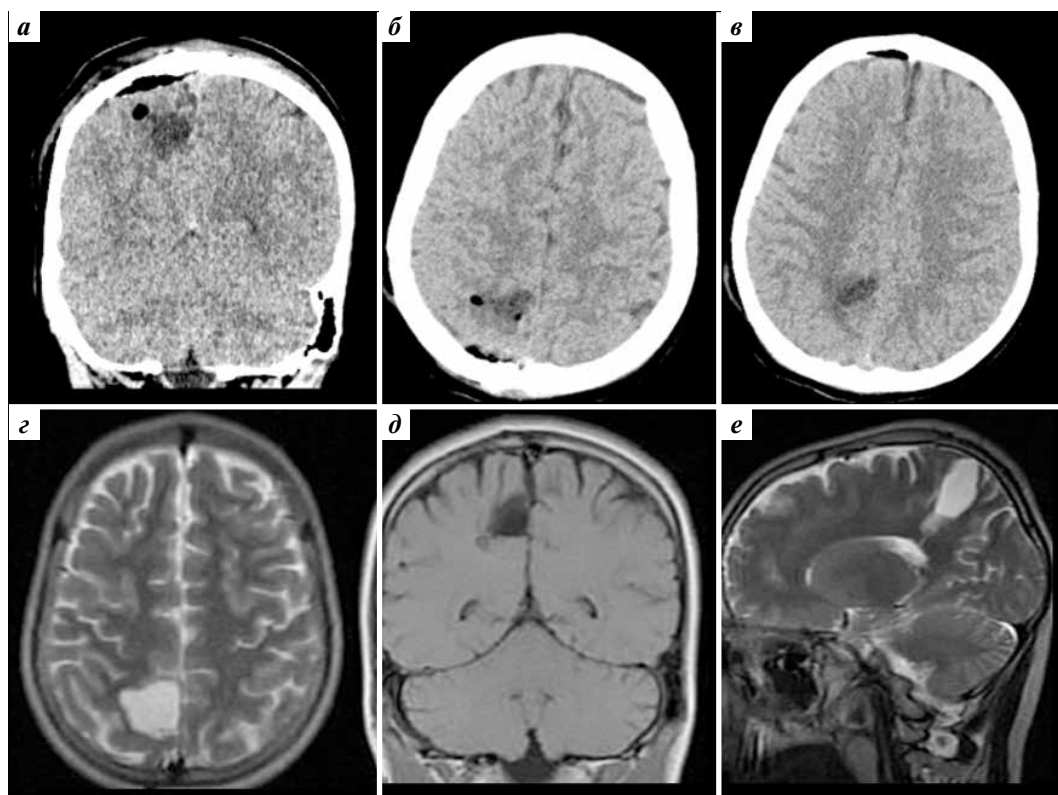


Рис. 2. Результаты постоперационной компьютерной и магнитно-резонансной томографии пациента Ш. По данным компьютерной томографии определяется зона постоперационных изменений в правой теменной области с наличием кистозной полости в ложе удаленной опухоли и признаков пневмоцефалии. Убедительно оценить степень резекции опухоли не представляется возможным (а–в). По данным постоперационной магнитно-резонансной томографии определяется зона кистозно-глиозной трансформации в правой теменной доле с наличием остаточных фрагментов опухоли в перивентрикулярном и глубинном белом веществе (г–е)

Fig. 2. Results of postoperative computed tomography and magnetic resonance imaging of patient Sh. According to computed tomography data, an area of postoperative changes in the right parietal region is determined with the presence of a cystic cavity in the bed of the removed tumor and signs of pneumocephalus. It is not possible to convincingly assess the extent of tumor resection (a–v). According to postoperative magnetic resonance imaging data, a zone of cystic-gliosis transformation is identified in the right parietal lobe with the presence of residual tumor fragments in the periventricular and deep white matter (z–e)

В постоперационном периоде эпилептических приступов не отмечалось. По данным патоморфологического исследования, проведенного по месту жительства, была диагностирована ДНЭО I степени злокачественности по классификации опухолей ЦНС ВОЗ. С учетом остаточной опухоли и результатов патоморфологического исследования пациенту было рекомендовано продолжить прием вальпроата (депакина хроно) в дозе 1500 мг/сут, длительно. Помимо этого рекомендовалось динамическое наблюдение постоперационных изменений по данным МРТ на дистанции 6, а затем каждые 12 мес. За время наблюдения у пациента на фоне проводимой антиэпилептической терапии не отмечалось эпилептических приступов, при проведении динамических ВЭМ типичной эпилептиформной активности не регистрировалось. При проведении контрольных МРТ остаточные фрагменты опухоли были стабильны в размерах и конфигурации.

В возрасте 17 лет у пациента появились жалобы на эпизоды головных болей и повышения артериального да-

вления, был назначен эналаприла малеат в дозе 5,0 мг/сут. С учетом отягощенного анамнеза была проведена внеплановая МРТ головного мозга с контрастным усилением, которая выявила прогрессию остаточного фрагмента опухоли (рис. 3). Пациент был госпитализирован в федеральный центр онкогематологии для проведения повторного хирургического лечения.

После повторной операции была проведена МРТ, которая демонстрировала тотальную резекцию опухолевых узлов с наличием минимального остаточного фрагмента в виде участка трансмантийного признака в перикаллезном белом веществе правой теменной доли (рис. 4). Также выполнено патоморфологическое и молекулярно-генетическое тестирование операционного материала в 2 независимых медицинских учреждениях. Микроскопически опухоль состояла из мономорфных клеток с округлыми гиперхромными ядрами и скудной цитоплазмой, с плохо различимыми границами. Митотическая активность клеток не обнаружена, индекс Ki-67 составил

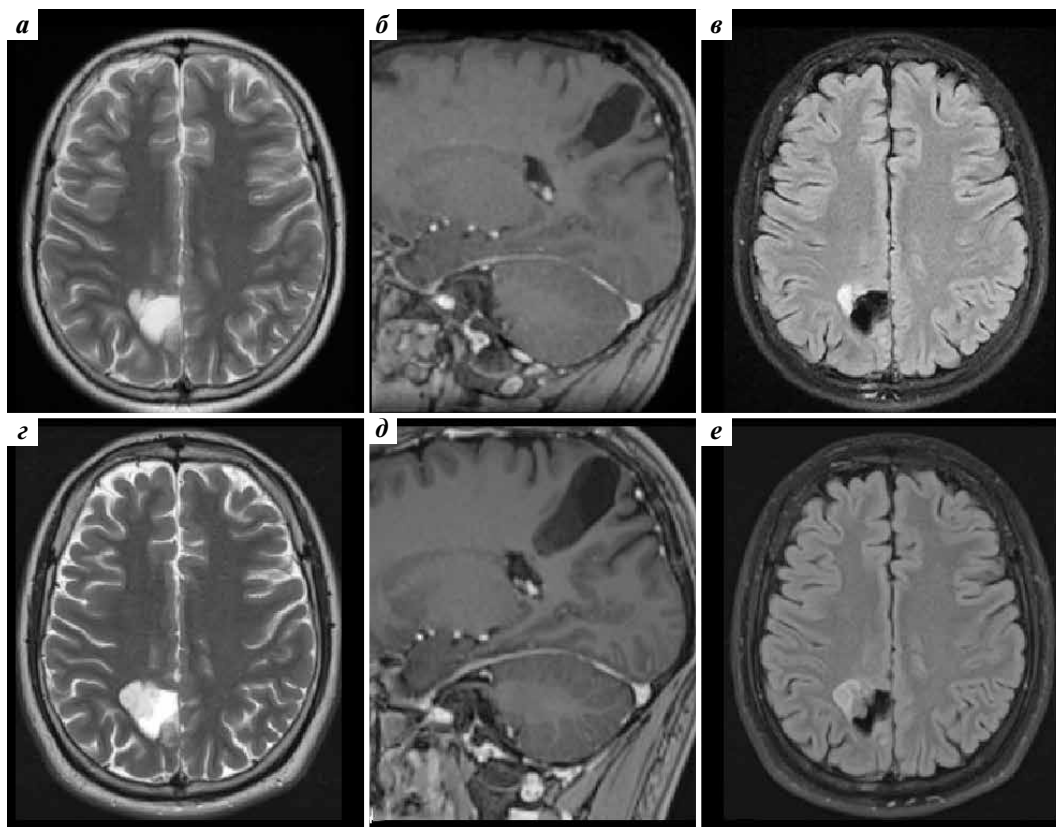


Рис. 3. Результаты динамической магнитно-резонансной томографии (МРТ) пациента Ш. до и после повторной операции. Результаты последней плановой МРТ после первой операции в 16-летнем возрасте: четко визуализируется остаточный фрагмент опухоли в глубинном белом веществе правой теменной доли (а–в). Результаты внеплановой МРТ (проведена после жалоб пациента на участившиеся эпизоды головной боли): отчетливо определяется явное визуальное увеличение в размерах ранее стабильных фрагментов опухоли в глубинном белом веществе правой теменной доли (г–е). На изображениях FLAIR определяются мультикисты в прогрессирующем фрагменте опухоли (е)

Fig. 3. Results of dynamic magnetic resonance imaging of patient Sh. before and after reoperation. Results of the last planned MRI after the first operation at the age of 16: a residual tumor fragment is clearly visualized in the deep white matter of the right parietal lobe (a–в). Results of an emergency MRI (carried out after the patient complained of frequent episodes of headaches): a clear, visual increase in the size of previously stable tumor fragments in the deep white matter of the right parietal lobe is clearly determined (г–е). On FLAIR images, multicysts in a progressive tumor fragment are detected (е)

<1 %. Отмечена распространенная тенденция к периваскулярной сгруппированности клеток. При иммуногистохимическом исследовании выявлена диффузная экспрессия Olig2, GFAP, S100 клетками опухоли, распространенная экспрессия NF в виде неравномерно разряженной сети волокон (см. рис. 4). Заключение по результатам патоморфологического исследования: картина диффузной глиомы низкого потенциала злокачественности, в большей степени характерна для АГ. Молекулярно-генетическое тестирование на предмет определения статуса генов MYB, MYBL1 и слияния генов MYB::QKI не было выполнено в связи с малым количеством материала, предо-

ставленного для исследования, и низким качеством выделенных нуклеиновых кислот.

Ранний постоперационный период протекал без осложнений, эпилептических приступов не отмечалось. С учетом результатов патоморфологического исследования и мелкого остаточного фрагмента опухоли после второй операции пациенту была рекомендовано продолжить антиэпилептическую терапию в виде приема вальпроата (депакина хроно) в дозе 1500 мг/сут, с последующим обсуждением коррекции дозы, исходя из результатов динамических ВЭМ. Постоперационный катамнез на момент написания публикации составил 2 года 4 мес.

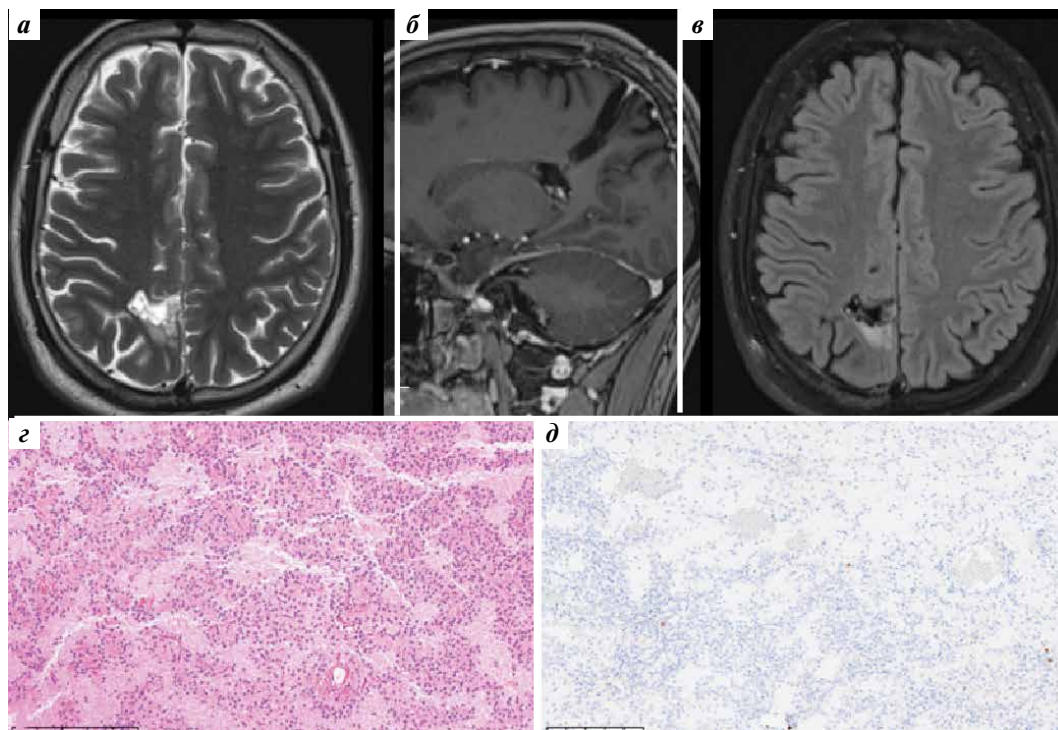


Рис. 4. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга пациента Ш. после повторной операции и патоморфологического исследования операционного материала. На фоне постоперационных кистозно-глиозных изменений в правой теменной доле наблюдается отсутствие основных опухолевых узлов в глубинном белом веществе и сокращение размеров ложа удаленной опухоли (а, в). На постконтрастных изображениях отмечается мелкий остаточный контраст-отрицательный фрагмент новообразования в перикаллезном белом веществе правой теменной доли (б). Микроскопически определяются мономорфные клетки опухоли, формирующие выраженные периваскулярные скопления (г). Также отмечается очень низкий индекс пролиферативной активности (Ki-67) < 1 % (д)

Fig. 4. Results of magnetic resonance imaging of the brain of patient Sh. after reoperation and pathological examination. Against the background of postoperative changes in the right parietal lobe, there is an absence of the main tumor nodes in the deep white matter, a reduction in the size of the tumor bed (a, в). Post-contrast images show a small residual, contrast-negative fragment of the formation in the pericallosal white matter of the right parietal lobe (б). Microscopically, monomorphic tumor cells are detected, forming pronounced perivascular accumulations (г). Also, there is a very low index of proliferative activity (Ki-67) less than 1 % (д)

Ангиоцентрическая глиома — редкая опухоль из нового подраздела классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г. «Глиомы, глионейрональные опухоли, нейрональные опухоли», которая, несмотря на то что в мире верифицировано менее 200 случаев, имеет довольно четкие клинко-радиологические и патоморфологические особенности, позволяющие отнести ее к группе LEAT [5, 22]. G. Nan и соавт. в 2020 г. провели глубокий анализ литературы, посвященной АГ. Авторы отмечали, что из 108 верифицированных случаев АГ, описанных на момент публикации, у 90 пациентов наблюдались эпилептические приступы; средний возраст пациентов составил 13 лет. Помимо этого, в 102 случаях из 108 описанных опухоли располагались супратенториально в коре либо на границе серого и белого вещества, имели склонность к локализации в височных долях, и только у 2 пациентов был отмечен рецидив неопластического процесса [8]. Также довольно часто в соседней с опухолью коре обнаруживаются нарушения кортикального развития, которые в зависимости от типа фокальной

кортикальной дисплазии классифицировались как фокальная кортикальная дисплазия IIIb типа либо «двойная патология» [6, 12, 15]. Радиологические паттерны АГ также хорошо известны; несмотря на редкую встречаемость этой опухоли, они имеют ряд отличительных особенностей. Так, практически всеми авторами отмечены хорошая дифференциация опухоли и соседней здоровой ткани мозга, частое отсутствие контрастного усиления, трансмантальное распространение от стенки бокового желудочка до основного очага поражения в коре и, в некоторых случаях, наличие гиперинтенсивного ободка на изображениях в импульсной последовательности T1 [7, 11, 19]. У пациента Ш. опухоль была выявлена по данным МРТ в 11-летнем возрасте; поводом к проведению МРТ послужили внезапно возникшие фокальные эпилептические приступы. МРТ демонстрировала хорошо дифференцированное дополнительное новообразование в правой теменной доле с наличием мультикистозной структуры по типу «мыльного пузыря», гипер-

интенсивного ободка по границе патологической ткани на изображениях в импульсной последовательности FLAIR, трансмантальное распространение от стенки желудочка до локально измененной коры и отсутствие контрастного усиления. Вероятно, именно наличие мультикистозной структуры и гиперинтенсивного ободка по границе патологической ткани повлияло на результаты патоморфологического исследования после первой операции, где были описаны микроскопические признаки ДНЭО. То, что эти паттерны высокоспецифичны для ДНЭО, указывается во множестве источников литературы [2, 18]. Однако паттерн гиперинтенсивного ободка при ДНЭО часто путают с признаком несоответствия T2/FLAIR, который считается высокоспецифичным паттерном визуализации для диффузных *IDH*-мутантных глиом [17]. Помимо этого, в настоящее время высокая специфичность признака несоответствия T2/FLAIR при диффузных *IDH*-мутантных глиомах поставлена под сомнение, так как этот признак может наблюдаться и у доброкачественных диффузных глиом педиатрического подтипа и глионейрональных опухолей (в частности ДНЭО) [10, 16]. В недавнем исследовании было продемонстрировано, что диффузные глиомы педиатрического подтипа с наличием мутаций *MIB/MIBL1*, к которым относится и АГ, могут демонстрировать симптом несоответствия T2/FLAIR или признак гиперинтенсивного ободка [20].

При ретроспективной оценке изображений МРТ пациента Ш. до первой операции можно было обратить внимание на трансмантальное распространение опухоли от стенки бокового желудочка, которое описывается как специфичный «стеблевидный» паттерн для АГ. Однако с учетом собственного опыта и анализа литературы выяснилось, что такая картина может также наблюдаться у ряда опухолей группы LEAT [2, 4, 9].

Случаи рецидива АГ описаны в литературе. Так, в 2 обзорных публикациях от 2018 и 2020 г. указаны 4 случая рецидива и прогрессии субтотально удаленных опухолей. Во всех случаях была отмечена злокачественная трансформация остаточных фрагментов опухоли, повлекшая за собой смерть пациентов [7, 8]. У пациента Ш. при первичной и повторной операциях были обнаружены микроскопические и иммуногистохимические признаки нейроэпителиальной опухоли низкой степени злокачественности, что, возможно, является первым описанным случаем рецидива АГ без анапластической трансформации и летального исхода.

Эпилептические приступы у пациента Ш. отсутствовали после первой операции, что говорит об успешности процедуры эпилептической хирургии. Вместе с тем опухоль была удалена не полностью и рецидивиро-

ровала через 6 лет ремиссии с общемозговой симптоматики. Эти обстоятельства еще раз свидетельствуют в пользу радикальной резекции опухолевой ткани для достижения максимально положительных результатов в отношении как исхода эпилепсии, так и рецидива неопластического процесса [1].

При патоморфологическом и иммуногистохимическом исследовании операционного материала были выявлены специфические для АГ клеточные элементы и их выраженная сгруппированность вокруг сосудов в сочетании с низким индексом митотической активности, что позволило установить однозначный диагноз АГ, несмотря на отсутствие возможности проведения адекватного молекулярно-генетического тестирования. Это обстоятельство заслуживает отдельного внимания; мы неоднократно упоминали в своих публикациях о невозможности достижения высокой достоверности патоморфологического диагноза из-за отсутствия стандартов забора материала для исследования [2, 3]. Несмотря на то что у пациента Ш. был удален практически весь объем рецидивирующего фрагмента опухоли, для патоморфологического исследования были предоставлены материалы в объеме, не позволяющем провести все манипуляции, рекомендованные последней классификацией опухолей ЦНС ВОЗ. Однако, по этим же последним рекомендациям, при установлении патоморфологического диагноза АГ применяются основные и вспомогательные критерии. Основными критериями считаются специфические микроскопические и иммуногистохимические признаки, а наличие мутаций *MYB*, *MYB :: QKI* является вспомогательным критерием при установлении диагноза АГ [14]. С учетом полного набора основных критериев и характерной радиологической картины заключительный диагноз не вызывает сомнений. А наличие симптома, подобного признаку несоответствия T2/FLAIR, в свете последних данных о его частом обнаружении у диффузных глиом педиатрического подтипа с мутацией *MIB/MIBL1* все-таки до конца не исключает наличие такой мутации у пациента.

В заключение хотелось бы отметить, что это первый случай описания патоморфологически верифицированной АГ на территории Российской Федерации. Случай, описанный в статье, вновь подтверждает необходимость назревающего пересмотра специфических радиологических критериев опухолей группы LEAT, которые применяются в диагностике в настоящее время, а причина, по которой у пациента не было проведено обязательное сейчас молекулярно-генетическое тестирование, в очередной раз требует поднять вопрос о стандартизации забора материала для повышения достоверности патоморфологического диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Копачев Д.Н., Шишкина Л.В., Шкатова А.М. и др. Глионейрональные опухоли, ассоциированные с эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2022;122(4):127–34. DOI: 10.17116/jnevro2022122041127
2. Корачев Д.Н., Шишкина Л.В., Шкатова А.М. et al. Long-term epilepsy associated tumors. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov 2022;122(4):127–34. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2022122041127
3. Халилов В.С., Холин А.А., Кисляков А.Н. и др. Нейрорадиологические и патоморфологические особенности опухолей, ассоциированных с эпилепсией. Лучевая диагностика и терапия 2021;12(2):7–21. DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-2-7-21
4. Khalilov V.S., Kholin A.A., Kisyakov A.N. et al. Neuroradiological and pathomorphological features of epilepsy associated brain tumors. Luchevaya diagnostika i terapiya = Radiation Diagnostics and Therapy 2021;12(2):7–21. (In Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-2-7-21
5. Халилов В.С., Кисляков А.Н., Холин А.А. и др. Локальная внутримозговая форма диффузной лептоменингеальной глионейрональной опухоли — новый представитель группы эпилептогенных новообразований? Русский журнал детской неврологии 2024;19(2):64–71. DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-2-64-71
6. Khalilov V.S., Kisyakov A.N., Kholin A.A. et al. Local intracerebral form of diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor — a new entity of the group of epileptogenic neoplasms? Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(2):64–71. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2024-19-2-64-71
7. Al-Hajri A., Al-Mughairi S., Somani A. et al. Pathology—MRI correlations in diffuse low-grade epilepsy associated tumors. J Neuropathol Exp Neurol 2017;76(12):1023–33. DOI: 10.1093/jnen/nlx090
8. Blümcke I., Aronica E., Becker A. et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours — the 2016 WHO classification. Nat Rev Neurol 2016;12(12):732–40. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.173
9. Blumcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia 2011;52(1):158–74. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
10. Chaudhari J.P., Kothari K.S., Pandya T.P., Goel N.A. Angiocentric glioma: Report of a rare case presenting with psychosis. Asian J Neurosurg 2018;13(4):1186–92. DOI: 10.4103/ajns.AJNS_371_16
11. Han G., Zhang J., Ma Y. et al. Clinical characteristics, treatment and prognosis of angiocentric glioma. Oncol Lett 2020;20(2):1641–8. DOI: 10.3892/ol.2020.11723
12. Holthausen H., Winkler P., Pieper T. et al. Ganglioglioma mimicking transmantle focal cortical dysplasia in a two-year-old child with intractable epilepsy. Aktuelle Neurologie 2006;33:1446. DOI: 10.1055/s-2006-953490
13. Johnson D.R., Kaufmann T.J., Patel S.H. et al. There is an exception to every rule — T2-FLAIR mismatch sign in gliomas. Neuroradiology 2019;61:225–7. DOI: 10.1007/s00234-018-2148-4
14. Lellouch-Tubiana A., Boddaert N., Bourgeois M. et al. Angiocentric neuroepithelial tumor (ANET): A new epilepsy-related clinicopathological entity with distinctive MRI. Brain Pathol 2005;15(4):281–6. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00112.x
15. Liu C.Q., Zhou J., Qi X. et al. Refractory temporal lobe epilepsy caused by angiocentric glioma complicated with focal cortical dysplasia: A surgical case series. J Neurooncol 2012;110(3):375–80. DOI: 10.1007/s11060-012-0975-4
16. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 2007;114(2):97–109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4. Erratum in: Acta Neuropathol 2007;114(5):547.
17. Louis D.N., Perry A., Wesseling P. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. Neuro Oncol 2021;23(8):1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
18. Marburger T., Prayson R. Angiocentric glioma: A clinicopathologic review of 5 tumors with identification of associated cortical dysplasia. Arch Pathol Lab Med 2011;135(8):1037–41. DOI: 10.5858/2010-0668-OAR
19. Onishi S., Amatya V.J., Kolakshyapati M. et al. T2-FLAIR mismatch sign in dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Eur J Radiol 2020;126:108924. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108924. Erratum in: Eur J Radiol 2020;129:109082. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109082
20. Park S., Suh C., Guenette J. et al. The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: A systematic review and diagnostic meta-analysis. Eur Radiol 2021;31(7):5289–99. DOI: 10.1007/s00330-020-07467-4
21. Paudel K., Borofsky S., Jones R.V. et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with atypical presentation: MRI and diffusion tensor characteristics. J Radiol Case Rep 2013;7(11):7–14. DOI: 10.3941/jrcr.v7i11.1559
22. Reisz Z., Radics B.L., Nemes P. et al. Case report: Brainstem angiocentric glioma presenting in a toddler child—diagnostic and therapeutic challenges. Pathol Oncol Res 2023;29:1611231. DOI: 10.3389/pore.2023.1611231
23. Van Maren E., Dankbaar J., Wesseling P. et al. T2-FLAIR mismatch: An imaging biomarker for children’s MYB/MYBL1-altered diffuse astrocytoma or angiocentric glioma. Am J Neuroradiol 2024;45(6):747–52. DOI: 10.3174/ajnr.a8203
24. Wang M., Tihan T., Rojiani A.M. et al. Monomorphous angiocentric glioma: A distinctive epileptogenic neoplasm with features of infiltrating astrocytoma and ependymoma. J Neuropathol Exp Neurol 2005;64(10):875–81. DOI: 10.1097/01.jnen.0000182981.02355.10
25. Yano Y., Matsuda R., Okada F. et al. Awake surgery for angiocentric glioma in the eloquent area in an adolescent: A case report. Brain Tumor Res Treat 2024;12(1):75–9. DOI: 10.14791/btrt.2023.0044

ORCID авторов / ORCID of authors

В.С. Халилов / V.S. Khalilov: <https://orcid.org/0000-0001-5696-5029>
 А.Н. Кисляков / A.N. Kisyakov: <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>
 О.А. Рылева / O.A. Ryleva: <https://orcid.org/0009-0005-9466-8929>
 Н.А. Медведева / N.A. Medvedeva: <https://orcid.org/0000-0002-2371-5661>
 А.А. Холин / A.A. Kholin: <https://orcid.org/0000-0003-2379-3739>

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.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители ребенка не возражают против публикации данных из истории развития ребенка.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The child's parents do not object to the publication of data from the child's developmental history.

Статья поступила: 26.08.2024. **Принята к публикации:** 30.09.2024. **Опубликована онлайн:** 13.11.2024.
Article submitted: 26.08.2024. **Accepted for publication:** 30.09.2024. **Published online:** 13.11.2024.

Влияние препарата Лонгидаза® на скелетную мускулатуру у детей с детским церебральным параличом

Д.А. Красавина¹, Д.О. Иванов¹, О.Р. Орлова², В.К. Валиев³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ООО «Профессорская клиника «ОДА»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Северный проспект, 4, корп. 1

Контакты: Диана Александровна Красавина krasa-diana@yandex.ru

Актуальность реабилитации детей со спастической формой детского церебрального паралича (ДЦП) является наиболее значимой в связи с нарушениями движения, опорности и позы на фоне спастичности мышц различных групп. Спастичность при ДЦП может приводить к тяжелым вторичным костным изменениям: дислокации головки тазобедренного сустава, тяжелым деформациям стоп (эквинотарусной или плано-вальгусной), сколиозу, тяжелым множественным контрактурам суставов верхних конечностей. Ботулинический токсин, купируя спастичность, не способен полностью решить проблемы, связанные с деформациями и нарушением движений, в связи с ригидностью мышц и изменением мышечной структуры.

Снижение мышечной ригидности препаратом Лонгидаза® (бонгигалуронидаза азоксимер) важно как этап реабилитации детей с ДЦП. Обладая ферментативной активностью пролонгированного действия, Лонгидаза® способствует выраженному антиоксидантному и противовоспалительному эффекту. Обладая противотрофическими свойствами, препарат ослабляет течение фазы воспаления и регулирует синтез медиаторов воспаления. Благодаря указанным свойствам Лонгидаза® способен не только деполимеризовать матрикс соединительной ткани в фиброзно-гранулематозных образованиях, но и подавлять обратную регуляторную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани, что очень важно при спастичности мышц как у детей, так и у взрослых пациентов. Именно Лонгидаза®, уменьшая отечность в тканях, увеличивает объем движения в суставах, уменьшает контрактуры или предупреждает их формирование.

Создание этапной реабилитации, включающей на первом этапе ботулинотерапию, а на втором – инъекционную терапию препаратом Лонгидаза® в спастичные мышцы у пациентов с ДЦП, позволит увеличить эластичность мышечной ткани и объем движений в суставах, что приведет к облегчению ортезирования пациентов в детском возрасте и даст возможность отсрочить хирургические вмешательства.

Авторы представляют клинический случай пациентки 7 лет, наблюдающейся в Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете и проходящей регулярные инъекционные курсы терапии препаратом ботулинического токсина типа А с целью снижения спастичности и ограничения развития стойких контрактур. Пациентке был проведен курс инъекций препарата Лонгидаза® в мышцы нижних конечностей через неделю после проведенной сессии ботулинотерапии в спастичные мышцы под контролем ультразвуковой навигации. Эхогенность мышц была оценена при помощи ультразвукового исследования. Спастичность в верхних и нижних конечностях наблюдалась более чем в одном суставе. Оценка по модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale) составила 3 балла в нижней конечности. После проведенной инъекции Лонгидазы® резко увеличился угол объема движения в голеностопном суставе и плавность скольжения мышечных групп при проведении лечебной физкультуры. Вопрос о применении Лонгидазы® встал в связи с перспективой оперативного лечения, предложенного хирургами, и желанием родителей использовать возможные альтернативные методы лечения для отсрочки оперативного вмешательства.

Таким образом, после проведенной ботулинотерапии с поэтапным введением препарата Лонгидазы® внутримышечно получен терапевтический эффект в виде резкого уменьшения ригидности спастичных мышц и увеличения амплитуды пассивных и активных движений в голеностопном суставе, что было подтверждено гониометрией и изменением структуры мышечной ткани (при визуализации на ультразвуковом аппарате), а также изменением перимизия и эндомизия.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастичность, ригидность мышц, ботулинотерапия, Лонгидаза®, объем движений, реабилитация, альтернатива операционной терапии

Для цитирования: Красавина Д.А., Иванов Д.О., Орлова О.Р., Валиев В.К. Влияние препарата Лонгидаза® на скелетную мускулатуру у детей с детским церебральным параличом. Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):60–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-60-67>

Effects of Longidase® on skeletal muscles in children with cerebral palsy

D.A. Krasavina¹, D.O. Ivanov¹, O.R. Orlova², V.K. Valiev³

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;

³ODA Professorial Clinic LLC; Build. 1, 4 Severnyy Prospekt, Saint Petersburg 194354, Russia;

Contacts: Diana Aleksandrovna Krasavina krasa-diana@yandex.ru

Rehabilitation of children with spastic cerebral palsy (CP) is highly relevant considering the impaired movement, support and posture in these patients with spasticity of various muscles. Spasticity in CP patients may lead to severe secondary bone changes, such as hip dislocation, severe foot deformities (equinovarus or planovalgus), scoliosis, severe multiple contractures of the upper limb joints. Despite being a good agent to relieve spasticity, botulinum toxin is not able to completely address the problems associated with deformities and movement disorders due to muscle rigidity and changes in muscle structure.

Reducing muscle rigidity using Longidase® (hyaluronidase azoximer) is an important stage of rehabilitation of CP children. Longidase® has a prolonged enzymatic activity and contributes to a pronounced antioxidant and anti-inflammatory effect. Longidase® also has antifibrotic properties since it mitigates inflammation and regulates the production of inflammatory mediators. Longidase® is capable of depolymerizing connective tissue matrix in fibrous granulomatous formations. Moreover, it suppresses the negative feedback reaction aimed at the production of connective tissue components, which is very important in case of muscle spasticity in both children and adult patients. Longidase® reduces tissue edema, thereby increasing the range of motion in joints, reducing contractures, and preventing their formation. The development of step-by-step rehabilitation, which includes botulinum toxin therapy at the first stage and Longidase® injections into spastic muscles at the second stage, will increase muscle elasticity and range of motion and facilitate orthosis in childhood, thus postponing surgery.

We report a case of CP in a 7-year-old girl who was treated in Saint Petersburg State Pediatric Medical University. The patient had regular courses of botulinum toxin A therapy to reduce muscle spasticity and prevent persistent contractures. In addition to that, the patient received a course of ultrasound-guided Longidase® injections into spastic lower limb muscles a week following botulinum toxin therapy. Muscle echogenicity was assessed using ultrasound examination. Spasticity in the upper and lower extremities was detected in more than one joint. Patient's score on the Modified Ashworth Scale was 3 for the lower limb. Longidase® injections significantly increased the range of motion in the ankle joint and ensured smooth sliding of muscle groups during physical exercises. Longidase® therapy was considered because of the need for surgery, while parents wanted to try alternative treatment strategies to postpone surgery.

Thus, botulinum toxin therapy followed by intramuscular Longidase® injections reduced rigidity of spastic muscles and increased the amplitude of passive and active movements in the ankle joint, as demonstrated by goniometry and ultrasound, as well as changes in the perimysium and endomysium.

Keywords: cerebral palsy, spasticity, muscle rigidity, botulinum toxin therapy, Longidase®, range of motion, rehabilitation, alternative to surgery

For citation: Krasavina D.A., Ivanov D.O., Orlova O.R., Valiev V.K. Effects of Longidase® on skeletal muscles in children with cerebral palsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):60–7. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-60-67>

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одной из наиболее распространенных причин двигательных расстройств в детском возрасте и наиболее распространенной причиной физической неполно-

ценности, вплоть до инвалидизации, в развитых странах [22]. По данным литературы, ДЦП диагностируется с частотой от 1,5 до 4 случаев на 1 тыс. живорождений [2, 19, 21, 23]. В мире насчитывается около 17 млн человек,

живущих с церебральным параличом (ЦП), 80 % больных ЦП доживают до 60 лет [4]. ЦП был впервые идентифицирован как отдельное заболевание в 1800-х годах благодаря работам английского хирурга-ортопеда Уильяма Литтла, описывавшего вторичные деформации опорно-двигательного аппарата, возникающие в результате аномальных родов [12, 13]. Уильям Литтл первым описал в 1860 г. спастическую диплегию. В 1990-х годах определение ДЦП звучало как «группа не прогрессирующих, но часто изменяющихся синдромов двигательных нарушений, вторичных по отношению к поражениям или аномалиям головного мозга, возникающим на ранних стадиях развития» (обобщающая формулировка) [16].

Классификация двигательных нарушений при ДЦП исторически основывалась на описании нарушений движений и позы, а также выраженных контрактур конечностей. Нарушение функции мышцы из-за спастичности приводит к ограничению подвижности, нарушению баланса туловища, ограничению подвижности в пораженных конечностях. Во всех сократительных элементах мышечных тканей присутствует актомиозиновый хемомеханический комплекс. Сократительную функцию скелетно-мышечной ткани контролирует нервная система. Поперечнополосатые мышцы имеют большое представительство в организме (600 скелетных мышц, что составляет около 40 % массы тела). Пучки мышечных волокон окружены коллагеновыми волокнами и соединительной тканью. На конце мышцы коллагеновые волокна и соединительная ткань образуют сухожилия (рис. 1).

По способу ответа на возбуждающие нервные импульсы скелетные поперечнополосатые мышцы по-

дразделяют на тонические и фазные волокна. Тонические волокна имеют множественную иннервацию, т.е. на одном волокне по всей его длине располагаются несколько синапсов нервных терминалей. Каждый импульс приводит к освобождению ацетилхолина. Тонические волокна участвуют в сохранении позы.

Сигналом к остановке сокращения скелетной мышцы служит прекращение выделения ацетилхолина, происходящее после введения ботулинического нейротропина. Прекращение нервного импульса означает устранение сигнала к высвобождению кальция. Все, что снижает концентрацию Ca^{2+} и аденозинтрифосфата, будет ослаблять мышечное сокращение. Долго сохраняющееся сокращение резко меняет структуру мышечного волокна и соединительной ткани. Именно этот вопрос встал при реабилитации ряда пациентов после проведения терапии препаратами ботулинического токсина типа А.

У младенцев с ДЦП достижение двигательных ориентиров задерживается, а общие движения, сложность и вариативность снижены [18]. К 15-месячному возрасту у детей с ДЦП медиальные икроножные мышцы уже уменьшены в размере по сравнению со сверстниками, и этот факт более очевиден у тех детей, которые наименее подвижны [9]. Это снижение роста из-за меньшей ширины мышечных волокон предполагает, что ранние типичные уровни нервной и физической активности имеют решающее значение для нормального роста мышц у детей. По мере взросления ребенка с ДЦП происходит дальнейшее снижение роста мышечного волокна пораженной конечности, что приводит к ее укорочению и ослаблению, снижению переносимости физических нагрузок и повышению

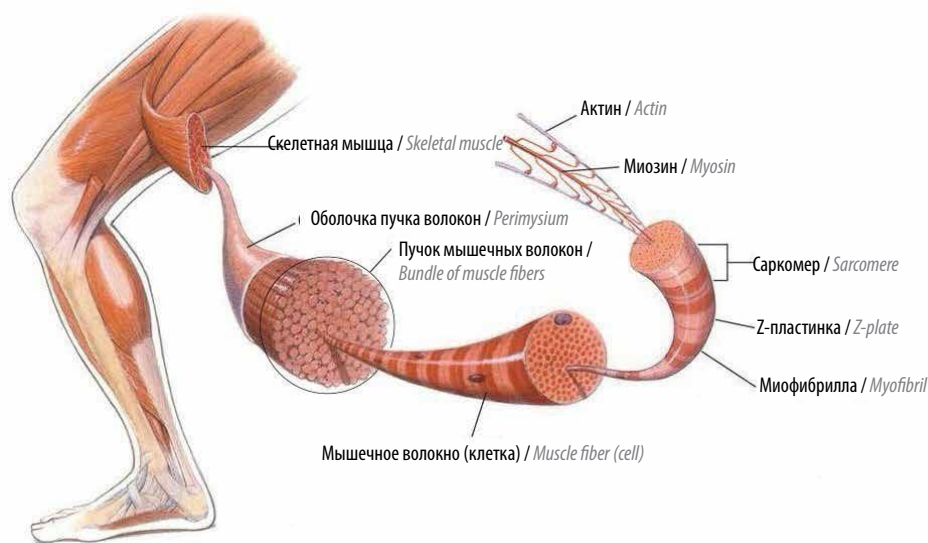


Рис. 1. Строение скелетной мышцы

Fig. 1. Structure of the skeletal muscle

утомляемости [17]. Эти особенности дополняют неврологические нарушения при ЦП, которые включают гипертонию, гиперкинезы и нарушение двигательного контроля [8, 11]. Объем движений в суставах и мышцах со временем может становиться все более ограниченным, что способствует развитию вторичных мышечных и суставных контрактур, приводящих к болевому синдрому, подвывихам тазобедренных суставов, деформации голеностопных суставов и сколиозу [8]. Измененная функция опорно-двигательного аппарата становится очевидной в раннем возрасте и, как правило, со временем ухудшается, оказывая значительное влияние на жизнь и активность ребенка. Роль растущих мышц и соединительнотканых структур (перимизия и эндомизия) недостаточно изучена. Влияние стойкой спастичности скелетной мускулатуры на патологию опорно-двигательной системы уже доказано многочисленными исследованиями. Снижение эластичности мышц при ДЦП связано с нарушением нервной системы и изменением роста мышечного волокна, связочного аппарата и костей. Возможности ультразвуковой навигации позволили сравнить изменения в спастичной и здоровой мышце. Оптимизация снижения мышечной спастичности достигается введением препаратов ботулинического токсина типа А. Однако проведенная терапия ботулиническим токсином, снижая спастичность, не решает вопрос эластичности мышцы и гармонизации скольжения мышц для улучшения движения. При снижении спастичности после проведения ботулинотерапии не происходит изменения плотности гиалуронана между фасциальными пакетами мышечных структур. Добиться изменения вязкости между фасциальными пакетами мышечных структур возможно путем применения препарата Лонгидаза® (бовгиалуронидаза азоксимер (bovhyaluronidasum azoximerum); химическое наименование: конъюгат гиалуронидазы с сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида). Комбинация 2 препаратов, используемых в определенные сроки, у детей с ДЦП с выраженными контрактурами может стать решением проблемы двигательных расстройств.

Клинический случай

Под нашим наблюдением находилась **пациентка Л., 7 лет**, с диагнозом: «ДЦП, спастический гемипарез слева, GMFCS II. Эквиварусная деформация стопы слева». При пальпации мышц отмечались увеличенная твердость икроножной мышцы (как латерального, так и медиального пучков) и резкое уменьшение эластичности даже после введения препарата ботулинического токсина типа А. Дефицит размера и архитектуры мышц нижней конечности.

В своей работе мы руководствовались медицинской визуализацией для изучения различий в размерах и архитектуре исследованной мышцы до ботулинотерапии и после нее. Перед каждым этапом введения препарата Лонгидаза® (через определенные интервалы времени) и после него проводилось ультразвуковое исследование. При помощи ультразвукового исследования была оценена эхогенность мышц: наблюдались гиперэхогенная исчерченность мышечной ткани, множественные фиброзные включения, неоднородность ткани *m. gastrocnemius medialis* и *lateralis*. Спастичность в верхних и нижних конечностях наблюдалась более чем в 1 суставе. По модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS) оценка >3 баллов отмечалась в нижней конечности и ≤1b — в верхней конечности. Амплитуда движения в суставах оценивалась с помощью гониометрии (тыльное сгибание в голеностопном суставе составляло 95°). Доза препарата ботулинического токсина соответствовала средней границе возрастной нормы, а доза Лонгидазы® составляла 3000 МЕ на 1 инъекционную сессию, препарат восстановлен 0,9 % NaCl, который распределялся в медиальный и латеральный пучок мышцы.

Клинически значимых нежелательных эффектов, связанных с введением препаратов, не наблюдалось. Сопротивление пассивным движениям оценивалось клинически с помощью MAS.

После проведенной сессии ботулинотерапии в мышце нижней конечности (*m. gastrocnemius*) через неделю у пациентки отмечалась динамика по MAS с понижением балла с 3 до 2, по данным гониометрии амплитуда тыльного сгибания в голеностопном суставе увеличилась с 95° до 90°, по данным ультразвукового исследования изменений не выявлено. Пациентке была выполнена 1-я сессия введения препарата Лонгидаза® в *m. gastrocnemius* под контролем ультразвуковой навигации. Через неделю отмечалась динамика по MAS с изменением балла с 2 до 1b, по данным гониометрии амплитуда тыльного сгибания в голеностопном суставе увеличилась с 80° до 70°, по данным ультразвуковой визуализации отмечались уменьшение гиперэхогенности ткани, уменьшение концентрации фиброзных включений в мышце (рис. 2, 3).

Через неделю после 1-й сессии пациентке была выполнена 2-я сессия введения препарата Лонгидаза®. Через неделю после 2-й сессии отмечалась динамика по MAS с изменением балла с 1b до 1a, по данным гониометрии амплитуда тыльного сгибания в голеностопном суставе увеличилась с 70° до 67°, по данным ультразвуковой визуализации также отмечалась тенденция к снижению гиперэхогенности тканей и уменьшению концентрации фиброзных включений в *m. gastrocnemius*.

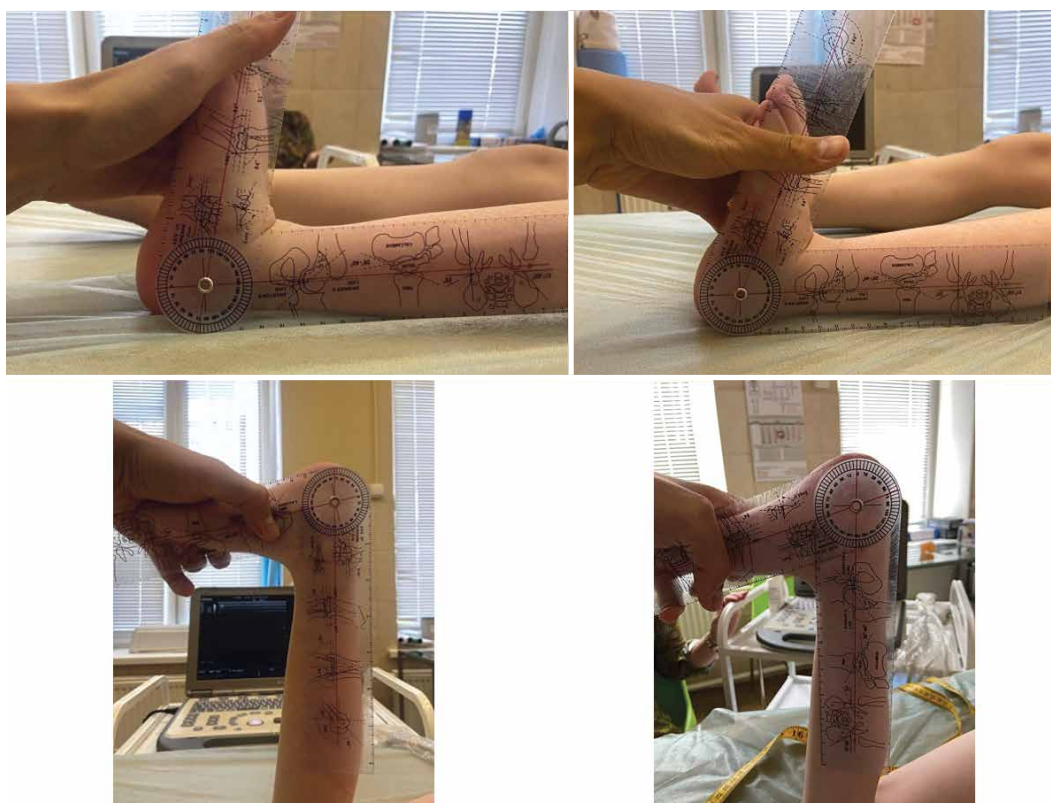


Рис. 2. Пациентка Л., 7 лет. Диагноз: «Детский церебральный паралич, спастический гемипарез слева, GMFSC II. Эквиноварусная деформация стоп». Положительная динамика при контроле с помощью гониометрии: состояние до (10.07.2024) и после (27.07.2024) введения Лонгидазы®
Fig. 2. A 7-year-old girl diagnosed with cerebral palsy and left-sided spastic hemiparesis, GMFSC II, equinovarus foot. Positive dynamics detected using goniometry: before (10.07.2024) and after (27.07.2024) Longidase® injections

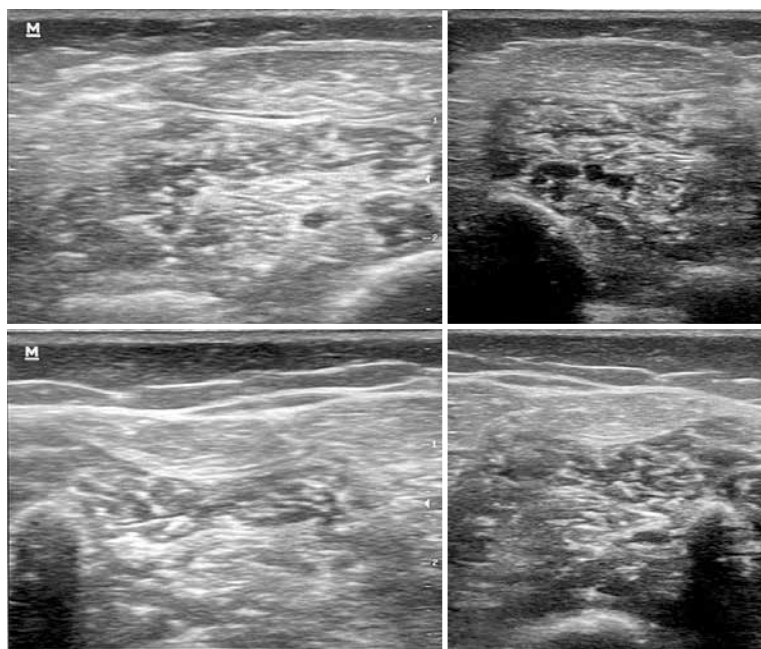


Рис. 3. Ультразвуковая визуализация мышц голени, состояние до (10.07.2024) и после (27.07.2024) введения Лонгидазы®
Fig. 3. Ultrasound visualization of shin muscles before (10.07.2024) and after (27.07.2024) Longidase® injections

Детский церебральный паралич представляет собой группу неврологических расстройств, которые влияют на движение, осанку и координацию. Это вызвано повреждением развивающегося мозга, обычно до или во время рождения, которое влияет на контроль над мышцами и вызывает пожизненную физическую и интеллектуальную инвалидность (по данным Национального института неврологических расстройств и инсульта). При ДЦП наблюдается патология мышечных структур с изменением по длине и толщине, что снижает мышечную эластичность и активность. Дискутабельным остается вопрос, является ли уменьшение количества и размера мышечных волокон результатом процесса атрофии или спастичности. Также в мышечных пучках, подверженных спастичности, отмечается утолщение перимизия и эндомизия, что неоднократно описывалось в литературе как повышенная исчерченность мышечной ткани и уплотнение фасциального пакета при ультразвуковом исследовании мышц. При введении 3000 МЕ Лонгидазы® в определенные сроки мы зарегистрировали увеличение толщины мышцы и изменение исчерченности мышечного волокна (утонышение эндомизия). Следовательно, можно предполагать, что правильно проведенная реабилитация включает несколько этапов:

- введение препарата ботулинического токсина типа А для снижения спастичности мышц;
- введение Лонгидазы® с целью изменения скольжения мышц, увеличения объема мышечного волокна и создания возможностей для роста мышечного волокна.

Адекватно проведенная терапия важна для растущего детского организма и костных структур, на которые серьезным образом воздействует спастичность и тугоподвижность. Возможно, объяснение состоит в том, что экскурсия пучка ограничена более жестким внеклеточным матриксом [20], а ограничение движения скольжения препятствует продольному и поперечному росту мышц. Имеются убедительные доказательства того, что рост мышц при ДЦП нарушается как при продольном (последовательное добавление саркомеров) [20], так и при поперечном росте (увеличение физиологической площади поперечного сечения (physiological cross sectional area, PCSA)).

Здоровая регенерация мышц и ремоделирование возможны благодаря взаимодействиям между стволовыми клетками и фибробластами и связанной с ними скоростью пролиферации [14]. Неклеточная эндомизальная соединительная ткань окружает мышечные структуры и создается и восстанавливается фибробластами, которые стимулируют выработку коллагена [12]. В мышцах подколенного сухожилия у детей с ДЦП (в исследованиях) было определено увеличенное количество коллагена I типа и ламинина между волокнами,

что указывает на избыток соединительной ткани [20]. Уровень накопления коллагена в образцах биопсии мышц у детей с ДЦП достоверно коррелировал с баллом по MAS [3], что указывает на связь между избыточной соединительной тканью и контрактурами при ДЦП. Это еще раз подтверждает важность применения Лонгидазы® для улучшения или оптимизации восстановления мышц с первоначальной структурой. Именно применение Лонгидазы® создает механизм обратной связи для обеспечения разрешения фиброза [24]. Когда механизмы обратной связи нарушены или спастичность вовремя не купируется ботулиническим нейротоксином, избыточное отложение коллагена фибробластами приводит к образованию рубцовой ткани и потере сократительной функции в этой области [6].

Введение препарата ботулинического токсина типа А приводит к снижению спастичности мышц, но полностью не восстанавливает функциональные возможности ребенка. Следует учитывать, что химиоденервация мышц, вызванная ботулиническим токсином типа А, связана только с купированием спастичности и приводит к уменьшению жесткости, но не влияет на фиброзные изменения в мышечной ткани, дислокацию и объем мышцы, а это, в свою очередь, снижает восстановительные возможности мышечных групп. Действие Лонгидазы®, в свою очередь, приводит к минимально инвазивному методу пассивного растяжения мышечной ткани и ее эластичности. Применение ортезирования после проведения инъекций Лонгидазы® улучшает возможности ношения активных и пассивных ортезов. Не следует забывать, что длительное использование ортезов голеностопного сустава может предотвратить ухудшение контрактуры, однако может и привести к уменьшению мышечного объема и резкому ухудшению общей биомеханики движения [10].

Реабилитационные мероприятия у нашей пациентки включали силовые тренировки, упражнения на подвижность и улучшение функциональных возможностей.

При ДЦП в скелетных мышцах наблюдается ряд дефицитов: уменьшение объема мышцы, длины пучков, удлинение сухожилий, усиление фиброзного изменения икроножной мышцы, а также увеличение вязкости межмышечных пакетов. Инъекции препарата Лонгидазы® увеличивают объем мышечного волокна и длину пучков, снижают вязкость межмышечных пакетов и повышают эластичность ткани.

Детский церебральный паралич является сложным и циклическим заболеванием с поражением нервной системы, которое вызывает последующие эффекты со стороны опорно-двигательного аппарата, костно-мышечной структуры и взаимодействия их между собой, а также с естественными процессами роста. Утвержденный протокол реабилитации детей с ДЦП при различ-

ных многоуровневых изменениях мышц и суставов требует более глубокого исследования для изучения механизмов фиброизирования мышечной ткани, а также поиска новых методов лечения у этих пациентов, в особенности такими препаратами, как Лонгидаз®.

Как уже упоминалось выше, спастичность развивается из-за повреждения центральной нервной системы и имеет доказательный метод лечения инъекциями ботулинического токсина. Однако выявленные возможности препарата Лонгидаз® для борьбы со вторичными изменениями в мышечных тканях, эндомизии, перимизии, соединительной ткани резко меняют возможности движения и эластичности мышечных тканей у пациентов с ДЦП, особенно это касается пациентов детского возраста.

В мировой литературе активно обсуждается гипотеза гиалуронана. Накопление и биофизическое изменение гиалуронана — высокомолекулярного гликозаминогликана (ГК), который обычно выполняет роль смазки во внеклеточном матриксе мышц — способствует развитию мышечной ригидности и прогрессированию фиброза и мышечной контрактуры [7].

О потенциальной роли Лонгидазы® в спастичности можно судить по результатам исследования, продемонстрированного в данном клиническом случае. Диффузия Лонгидазы® в капсульном пространстве улучшила объем мышечной ткани и ее растяжение. Избыточное количество ГК в мышечном веретене и вокруг нервных окончаний в перимизии может влиять на рефлекторный ответ на растяжение. Кроме того, ГК является ключевым компонентом перинейрональных сетей, которые относятся к внеклеточному матриксу вокруг нейронов в центральной нервной системе, и, как показал данный случай, играет решающую роль в контроле пластичности нейронов как во время развития, так и после травмы центральной нервной системы [5]. Избыточное накопление ГК во внеклеточном матриксе мышц повышает их вязкоэластичность и сопротивление пассивным движениям, а также может увеличивать чувствительность мышечных веретен и усугублять спастичность. Применение Лонгидазы® обратным образом влияет на этот механизм, увеличивая периферическую пластичность, которая может иметь решающее значение для восстановления движений и функций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Змановская В.А. и др. Первый Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A при лечении спастических форм детского церебрального паралича. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(11):121–30. Kurenkov A.L., Klochkova O.A., Zmanovskaya V.A. et al. The first Russian consensus on the use of multilevel injections of abobotulinumtoxin A in the treatment of spastic cerebral palsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(11):121–30. (In Russ.).
2. Andersen G.L., Irgens L.M., Haagaas I. et al. Cerebral palsy in Norway: Prevalence, subtypes and severity. Eur J Paediatr Neurol 2008;12:4–13. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.05.001
3. Booth C.M., Cortina-Borja M.J.F., Theologis T.N. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. Dev Med Child Neurol 2001;43:314–20. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2001.tb00211.x
4. Blair E., Langdon K., McIntyre S. et al. Survival and mortality in cerebral palsy: Observations to the sixth decade from a data linkage study of a total population register and National Death Index. BMC Neurol 2019;19:1–11. DOI: 10.1186/s12883-019-1343-1
5. Carulli D., Kwok J.C., Pizzorusso T. Perineuronal nets and CNS plasticity and repair. Neural Plast 2016;2016:4327082. DOI: 10.1155/2016/4327082
6. Contreras O., Rebolledo D.L., Oyarz N.J.E. et al. Connective tissue cells expressing fibro/adipogenic progenitor markers increase under chronic damage: Relevance in fibroblast-myofibroblast differentiation and skeletal muscle fibrosis. Cell Tissue Res 2016;364:647–60. DOI: 10.1007/s00441-015-2343-0
7. Gibbs D.A., Merrill E.W., Smith K.A., Balazs E.A. Rheology of hyaluronic acid. Biopolymers 1968;6(6):777–91. DOI: 10.1002/bip.1968.360060603
8. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N. et al. Cerebral palsy. Nat Rev Dis Primers 2016;2:15082. DOI: 10.1038/nrdp.2015.82
9. Herskind A., Ritterband-Rosenbaum A., Willerslev-Olsen M. et al. Muscle growth is reduced in 15-month-old children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2016;58:485–91. DOI: 10.1111/dmcn.12950
10. Hösl M., Böhm H., Arampatzis A., Döderlein L. Effects of ankle-foot braces on medial gastrocnemius morphometrics and gait in children with cerebral palsy. J Child Orthop 2015;9:209–19. DOI: 10.1007/s11832-015-0664-x
11. Lee S.S.M., Gaebler-Spira D., Zhang L.Q. et al. Use of shear wave ultrasound elastography to quantify muscle properties in cerebral palsy. Clin Biomech 2016;31:20–8. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2015.10.006
12. Little W.J. Course of lectures on the deformities of the human frame. Lancet 1844;41:809–15.
13. Little W.J. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. Clin Orthop Relat Res 1966;46:7–22.
14. Mackey A.L., Magnan M., Chazaud B., Kjaer M., Human skeletal muscle fibroblasts stimulate in vitro myogenesis and in vivo muscle regeneration. J Physiol 2017;595:5115–27. DOI: 10.1113/JP273997
15. Mendias C.L., Fibroblasts take the centre stage in human skeletal muscle regeneration. J Physiol 2017;595:5005. DOI: 10.1113/JP274403
16. Mutch L., Alberman E., Hagberg B. et al. Cerebral palsy epidemiology: Where are we now and where are we going? Dev Med Child Neurol 1992;34:547–51. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1992.tb11479.x
17. Nooijen C., Slaman J., Van Der Slot W. et al. Health-related physical fitness of ambulatory adolescents and young adults with spastic cerebral palsy. J Rehabil Med 2014;46(7):642–7. DOI: 10.2340/16501977-1821
18. Olsen J.E., Allinson L.G., Doyle L.W. et al. Preterm and term-equivalent age general movements and 1-year neurodevelopmental

- outcomes for infants born before 30 weeks' gestation. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:47–53. DOI: 10.1111/dmcn.13558
19. Smithers-Sheedy H., McIntyre S., Gibson C. et al. A special supplement: Findings from the Australian cerebral palsy register, birth years 1993 to 2006. *Dev Med Child Neurol* 2016;58:5–10. DOI: 10.1111/dmcn.13026
 20. Smith L.R., Lee K.S., Ward S.R. et al. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix and increased in vivo sarcomere length. *J Physiol* 2011;589:2625–39. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.203364
 21. Stanley F.J., Blair E., Alberman E. *Cerebral palsies: Epidemiology and causal pathways*. Cambridge University Press, 2000.
 22. Surveillance of cerebral palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: A collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of cerebral palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol* 2000;42(12):816–24. DOI: 10.1017/s0012162200001511
 23. Van Naarden B.K., Doernberg N., Schieve L. et al. Birth prevalence of cerebral palsy: A population-based study. *Pediatrics* 2016;137:e20152872. DOI: 10.1542/peds.2015-2872
 24. Webster M.T., Manor U., Lippincott-Schwartz J., Fan C.M. Intravital imaging reveals ghost fibers as architectural units guiding myogenic progenitors during regeneration. *Cell Stem Cell* 2016;18:243–52. DOI: 10.1016/j.stem.2015.11.005

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Красавина / D.A. Krasavina: <https://orcid.org/0000-0003-4255-7029>

Д.О. Иванов / D.O. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

О.Р. Орлова / O.R. Orlova: <https://orcid.org/000-0003-2225-2642>

В.К. Валиев / V.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0003-3128-2613>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare 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 публикацию ее данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of her data.

Статья поступила: 23.08.2024. Принята к публикации: 25.09.2024. Опубликовано онлайн: 13.11.2024.

Article submitted: 23.08.2024. Accepted for publication: 25.09.2024. Published online: 13.11.2024.

Случай энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне у мальчика с синдромом Смит–Магенис

М.Ю. Бобылова^{1, 2}, М.О. Абрамов², О.А. Пылаева^{1, 2}, К.Ю. Мухин^{1, 2}, А.С. Петрухин³

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108842 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5, 8;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119571 Москва, ул. Академика Анохина, 9;

³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Представлена краткая литературная справка о редком генетическом синдроме Смит–Магенис, который проявляется умственной отсталостью, диссомнией и специфическими нарушениями поведения. Эпилепсия встречается примерно у 50 % пациентов. Авторы представляют описание многолетнего наблюдения за пациентом с синдромом Смит–Магенис и эпилепсией, проявляющейся в форме энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне. Эпилепсия дебютировала в возрасте 5 лет с фокальных приступов с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы со статусным течением. На электроэнцефалограмме ночного сна выявлялась спайк-волновая активность в центро-темпоральных отделах с обеих сторон, с индексом, достигающим 100 %. После подбора эффективной антиэпилептической терапии достигнута длительная ремиссия, приступы отсутствуют. Одновременно отмечается снижение индекса представленности эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме. Нарушения развития, поведения и сна не претерпевали изменения в зависимости от тяжести течения эпилепсии (в том числе в активной фазе и в ремиссии эпилепсии).

Ключевые слова: синдром Смит–Магенис, синдром делеции 17p11.2, ген *RAI1*, эпилепсия, нарушение сна, поведенческий фенотип, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, энцефалопатия развития и эпилептическая со спайк-волновой активацией во сне

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Абрамов М.О., Пылаева О.А и др. Случай энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне у мальчика с синдромом Смит–Магенис. Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):68–77.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-68-77>

The case of development and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep in a boy with Smith–Magenis syndrome

M. Yu. Bobylova^{1, 2}, M. O. Abramov², O. A. Pylaeva^{1, 2}, K. Yu. Mukhin^{1, 2}, A. S. Petrukhin³

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5, 8 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108842, Russia;

²Svt. Luka's Institute of Pediatric and Adult Neurology and Epilepsy; 9 Akad. Anokhina St., Moscow 119571, Russia;

³Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics of the Faculty of Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

A brief literature review of the rare genetic Smith–Magenis syndrome, which is manifested by mental retardation, dyssomnia, and specific behavioral disorders, is presented. Epilepsy occurs in approximately 50 % of patients. A description of long-term follow-up of a patient with this syndrome and epilepsy in the form of development and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep is given. Epilepsy onset was at the age of 5 years with focal, bilateral

tonic-clonic seizures and status epilepticus. On the electroencephalogram of nocturnal sleep, spike-wave activity was detected in the centrottemporal regions on both hemispheres, with an index of up to 100 %. The patient was able to choose antiepileptic therapy, a long-term remission was achieved, the seizures were stopped.

Keywords: Smith–Magenis syndrome, 17p11.2 deletion syndrome, *RAI1* gene, epilepsy, sleep disorder, behavioral phenotype, videoelectroencephalographic monitoring, developmental and epileptic encephalopathies with spike-wave activation in sleep

For citation: Bobylova M.Yu., Abramov M.O., Pylaeva O.A. et al. The case of development and epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep in a boy with Smith–Magenis syndrome. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):68–77. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-68-77>

Синдром Смит–Магенис (ССМ) (OMIM: 182290) – это синдром с нарушением психического развития, связанный с мутацией 17p11.2, характеризующийся специфическими фенотипом и поведением, а также умственной отсталостью (табл. 1, 2) [12, 15]. Особенности поведения больных настолько яркие, что заподозрить диагноз можно уже на основании наблюдения за пациентом. Аналогичное своеобразие черт характера отмечается у пациентов с синдромами Ангельмана, Ретта, Питта–Хопкинса, Прадера–Вилли, Мартина–Белл, Вильямса и некоторых других. Пациенты могут внешне быть не похожими, но иметь однотипное поведение. Данный феномен получил название «поведенческие фенотипы».

Этиология. Примерно 90 % случаев ССМ обусловлены делецией короткого плеча 17-й хромосомы (del17p11.2) с формированием моносомии, остальные 10 % вызваны мутациями в гене *RAI1*. Ген *RAI1* экспрессируется многими тканями и представляет собой регулятор транскрипции [4].

История изучения. Заболевание описано в 1982 г. врачом Энн Смит и цитогенетиком Эллен Магенис в США. В 1990 г. синдром получил эпонимное название в честь авторов. Согласно правилам русского языка, название «синдром Смит–Магенис» не склоняется, поскольку обе фамилии женские.

Частота встречаемости ССМ в мире составляет 1 случай на 15–25 тыс. новорожденных.

Таблица 1. Особенности фенотипа [12]

Table 1. Phenotypic characteristics [12]

Элемент фенотипа Phenotype element	Характеристика Characteristic
Лицо Face	Широкое квадратное лицо, выступающий лоб, недоразвитие (ретрузия) средней части лица, маленький нос, большие щеки, гипогнатия, во взрослом возрасте – прогнатия, опущенная вниз верхняя губа («лук Купидона») Wide and square face; protruding forehead, underdevelopment of the middle of the face (retrusion); small nose; large cheeks; hypognathia; in adulthood, prognathia, lowered upper lip (“Cupid’s bow”)
Глаза Eyes	Глубоко посажены и расположены близко друг к другу, антимоноголоидный разрез глаз Deeply set and located close to each other; antimongoloid slant
Брови Eyebrows	Широкая переносица, брови широкие, густые, сросшиеся (синофрис), расширяющиеся по бокам Broad nasal bridge; eyebrows are wide, thick, fused (synophrys), and wider on the sides
Зубы Teeth	Агенезия постоянных зубов (особенно премоляров), тауродонтизм (увеличение пульпы и редукция корней зубов), открытый прикус, большой язык (макроглоссия), бруксизм Agenesis of permanent teeth (especially premolars), taurodontism (increased pulp and reduced tooth roots), open bite, large tongue (macroglossia), bruxism
Рост Height	Низкий Short
Пальцы Fingers	Короткие Short
Нижние конечности Lower extremities	Вальгусные стопы, походка с широко расставленными ногами Hallux valgus, gait with legs wide apart

Таблица 2. Особенности поведения и развития [12]

Table 2. Characteristics of behavior and development [12]

Показатель Parameter	Характеристика Characteristics
Уровень интеллекта Intelligence level	Умственная отсталость разной степени выраженности. Коэффициент интеллекта (IQ) – 20–78, в среднем – 40–54 Mental retardation of varying severity. Intelligence quotient (IQ) between 20 and 78; 40–54 on average
Речь Speech	Нарушен речевой праксис, дизартрия Impaired speech praxis, dysarthria
Мелкая моторика Fine motor skills	Нарушена Impaired
Поведение, направленное на привлечение внимания Attention-seeking behavior	Чрезмерная общительность, желание обнять собеседника, вспышки гнева, аутоагрессия, самоповреждения Excessive sociability, the desire to hug the interlocutor, outbursts of anger, autoaggression, self-harm
Нарушение концентрации внимания Impaired concentration	Настолько выраженное, что синдром Смит–Магенис даже рассматривается в дифференциальном диагнозе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью So severe that Smith–Magenis syndrome is even considered in the differential diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder
Нарушение сна Sleep disturbance	Дневная сонливость, прерывистый ночной сон, ранние пробуждения Daytime drowsiness, intermittent night sleep, early awakenings

Клинические проявления. ССМ – заболевание с очень вариабельными клиническими проявлениями. Выраженность отдельных симптомов и тяжесть состояния вариабельны (см. табл. 1), однако с возрастом симптомы заболевания становятся более выраженными. Важно понимать, что в клинической картине конкретного пациента не обязательно присутствие всех перечисленных симптомов; каждый случай является уникальным. Правильный диагноз важен для прогноза развития.

У пациентов с ССМ в возрасте до 1 года жизни отмечаются мышечная гипотония, гипорефлексия и нарушения вскармливания (слабость сосания, срыгивания, гастроэзофагеальный рефлюкс), что может способствовать гипотрофии. Дети растут «удобными» и самодостаточными; редко плачут, вокализация слабо выражена, что отражает заметную раннюю задержку экспрессивной речи.

Характерны хронические расстройства сна. У детей до 1 года отмечается повышенная сонливость, но уже в раннем детском возрасте развивается диссомния, которая сохраняется у подростков и взрослых. Больные долго засыпают, характерны укороченные циклы сна, частые ночные пробуждения, ранний подъем. Общая продолжительность сна укорочена по сравнению с возрастными нормативами. Диссомния приводит к чрезмерной дневной сонливости. Нарушения сна связаны с нарушением циркадного ритма мелатонина. В норме уровень мелатонина достигает максимума ночью и минимума днем. При инверсии циркадного ритма минимальный уровень мелатонина отмечается ночью.

Умственная отсталость у пациентов с ССМ может достигать разной степени тяжести – от легкой до умеренной. Типично недоразвитие экспрессивной речи по сравнению с импрессивной, моторная неловкость, неуклюжесть.

Нарушения поведения. У детей младшего возраста нередко встречаются биение головой, яктация. После 2–3 лет жизни появляются эпизоды тонического напряжения рук при сильных эмоциях. Эти движения ряд авторов расценивают как «самообъятия», сенсорный голод. Также отмечаются импульсивность, гиперактивность и синдром дефицита внимания, частые и продолжительные истерики, внезапные смены настроения, трудности с приучением к туалету, непослушание и агрессивное поведение или поведение, направленное на привлечение внимания. В рамках аутоагрессии наблюдаются такие формы поведения, как кусание рук, запястий, щечкины, царапание кожи, онихотилломания, поедание несъедобного или вкладывание инородных предметов в отверстия тела (полиэмболокиламания). Вместе с тем для больных характерны чувство юмора, хорошая механическая память.

Эпилепсия при ССМ встречается чаще, чем в общей популяции. Склонность к эпилепсии связана с нарушением функции глутаматергических нейронов гиппокампа в результате мутации гена *RAI1* [4].

А.М. Goldman и соавт. (2006) опубликовали единственное на данный момент большое исследование с анализом клинической картины эпилепсии и электроэнцефалографических изменений при ССМ. Были проанализированы анамнез и данные видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (ВЭМ) 60 пациентов.

Эпилептические приступы отмечались у 18 % пациентов, эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) была выявлена у 27 из 60 пациентов. Наиболее часто (73 % случаев) встречалась генерализованная эпилептиформная активность. При большой делеции изменения на ЭЭГ выявлялись у 83 % пациентов, а при более короткой — у 49 %. Авторы заключили, что эпилепсию следует считать одним из основных проявлений ССМ [7].

Эпилепсия встречается у 11–30 % пациентов с ССМ [13]. Еще у 20–25 % пациентов отмечается эпилептиформная активность на ЭЭГ без клинических проявлений [6, 8]. Могут наблюдаться различные типы приступов, но преобладают приступы с фокальным началом [8]. Примерно в 50 % случаев эпилепсии при ССМ определяются изменения на магнитно-резонансной томограмме: вентрикуломегалия, аномалии задней черепной ямки, гипоплазия мозолистого тела, червя мозжечка и моста, а также двустороннее снижение плотности серого вещества в инсулярной области [2, 3, 9, 10].

Постинсультные изменения были выявлены у нескольких пациентов, в том числе при болезни мойя-мойя [14], поэтому рекомендовано оценивать цереброваскулярные заболевания у всех пациентов с ССМ перед операцией на сердце [5].

Полиневропатия сопровождается сниженной чувствительностью к боли и сенестопатиями по типу покалывания, жжения. Встречается у 38 % пациентов с ССМ [13], может приводить к снижению сухожильных рефлексов, изменению икроножных мышц по типу перевернутой бутылки. Возникает походка на носках, формируется плоскостопие. Снижение чувствительности к температуре и боли может усугубить последствия самоповреждающего поведения и полиэмболияманий.

Соматические проблемы при ССМ [12]. При ССМ существует несколько специфических особенностей, которые необходимо учитывать, и пациент должен находиться под наблюдением педиатра, ортопеда, окулиста и оториноларинголога. Так, в детском возрасте отмечается задержка роста, у взрослых больных рост находится на нижней границе нормы. Примерно у 90 % подростков может развиваться ожирение. У 50 % детей выявляется гиперхолестеринемия. Имеется склонность к запорам. Нарушения опорно-двигательного аппарата включают лордоз, сколиоз, вальгус стоп. В результате формируется специфическая походка с широкой опорой. Конtrakтуры развиваются редко.

Распространены частые инфекции носовых пазух (синуситы). Дети с ССМ склонны к хроническим отитам, которые могут осложниться тугоухостью. С возрастом снижение слуха прогрессирует. Может развиваться как кондуктивная, так и нейросенсорная тугоухость. Кон-

дуктивная тугоухость чаще встречается в раннем детстве (до 10 лет), а нейросенсорная — у подростков и взрослых. У некоторых детей повышена чувствительность к звукам (гиперакузия).

Зрение часто нарушено, встречаются косоглазие, микрокорнея, прогрессирующая миопия.

Аномалии гортани включают полипы и узелки, может развиваться паралич голосовых связок. Диспраксия речедвигательных мышц проявляется высунутым языком и слюнотечением, в связи с чем голос больных хриплый и низкий.

В редких случаях отмечаются гипотиреоз, врожденные пороки сердца, аномалии почек.

Диагноз основывается на данных анамнеза, выявлении характерных симптомов, результатах неврологического осмотра. Принципиально важно генетическое обследование — выявление делеции 17p11.2 или мутации гена *R411* [14].

Лечение должно проводиться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей педиатра, невролога, ортопеда, кардиолога, стоматолога, логопеда, сурдолога, офтальмолога, психолога. Обязательно генетическое консультирование. Медикаментозное лечение симптоматическое. Надлежащая оценка сопутствующих клинических проблем, раннее целевое вмешательство и строгое соблюдение рекомендаций по терапии могут улучшить общее состояние здоровья, качество жизни и социальное функционирование пациентов с ССМ.

Для обеспечения потенциального развития необходимы ранняя коррекционная помощь, включающая коррекционные и развивающие занятия с логопедом, дефектологом, психологом, лечебная физкультура, занятия сенсорной интеграцией.

Соответствующая медикаментозная терапия назначается для лечения эпилепсии, диссомнии, коррекции поведения.

Следует соблюдать режим дня, вырабатывать ритуалы при засыпании, создавать спокойную обстановку в спальне с исключением световых и электронных приборов. Может быть эффективен мелатонин в дозе 0,75 до 10 мг/сут примерно за 90 мин до сна. При более выраженных нарушениях назначают антигистаминные, противотревожные средства, антидепрессанты, атипичные нейролептики (например, кветиапин), антиэпилептические препараты [11, 16].

Прогноз индивидуален и зависит от уровня развития интеллекта. Известны случаи, когда больные ССМ могли работать и вести самостоятельную жизнь под наблюдением социального работника. Но большинство пациентов нуждаются в постоянном уходе и должны проживать в семье или интернате.

Приводим описание клинического случая наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Пациент И. впервые обратился в Клинику им. Св. Луки в возрасте 6 лет 7 мес (в 2016 г.). Мальчику ранее был установлен следующий диагноз: ССМ, нижний спастический парализ, кифосколиоз, укорочение правой нижней конечности, астигматизм, косоглазие. Жалобы матери при обращении: самостоятельно не купирующие эпилептические приступы, изменения на ЭЭГ сна в виде высокого индекса спайк-волновой активности. Установлен диагноз: генетическая фокальная эпилепсия, эпилептический статус медленного сна.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности дихориальной диамнионической двойней, 1-х оперативных родов на сроке 33–34 нед (проведено экстренное кесарево сечение в связи с нарастанием гипоксии второго плода). При рождении масса тела 1350 г, рост 40 см. К концу 1-х суток жизни развился синдром дыхательных расстройств, пневмония, ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких. В связи с наличием стигм обследован генетиком, диагностирован ССМ. Второй ребенок из двойни здоров. До 1 года отмечалась мышечная гипотония. Моторное развитие происходило с задержкой: переворачиваться начал в 9 мес, ползал мало, самостоятельно садится с 1 года 7 мес, начало самостоятельной ходьбы в 2 года. С начала ходьбы ходит на носках. Мелкая моторика развита недостаточно. Речевое развитие нарушено, речь представлена единичными слогами. Понимание речи сформировано на бытовом уровне, выполняет простые инструкции. Сон беспокойный, диссомния. Аппетит избирательный. Жевание сформировано недостаточно. Сам не ест, нуждается в помощи. Навыки опрятности не сформированы. Отмечается аутоагрессия (сосет и кусает руки, вырывает волосы). Повышена чувствительность к резким звукам. Усилена ротовая активность. Отмечаются стереотипии, аутоstimуляция. С раннего возраста проводились двигательная реабилитация, развивающие занятия. До 5 лет получал ноотропную терапию (без выраженного эффекта в отношении развития), которая была прекращена после выявления на ЭЭГ эпилептиформной активности. Седативные средства для улучшения сна (гидроксизин, тиоридазин), а также мелатонин — без эффекта.

Анамнез заболевания. В 4-летнем возрасте в ходе планового обследования (ночной ВЭМ) во сне была выявлена эпилептиформная активность (рис. 1). При контрольном исследовании через 6 мес зарегистрирована спайк-волновая активность (мультирегиональная эпилептиформная активность, соответствующая по морфологии доброкачественным эпилептиформным паттернам детства (ДЭПД), в левых и правых центрально-теменных отделах) с нарастанием представленности во сне до 85 % (рис. 2). Назначен вальпроат в дозе 400 мг 2 раза в день (при массе тела 15 кг 500 г). Через 1 год проведен контроль ночного ВЭМ (на фоне приема вальпроата), выявлена эпи-

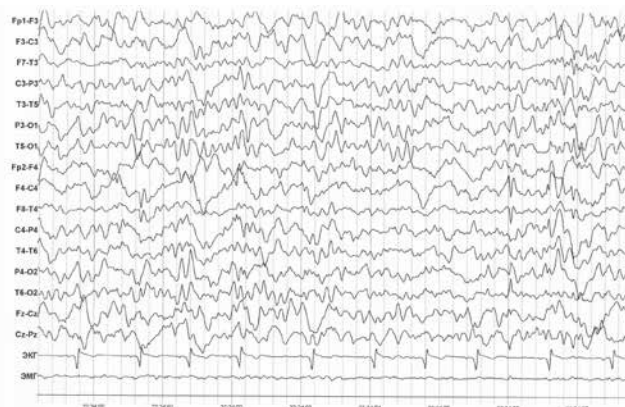


Рис. 1. Электроэнцефалограмма в возрасте 4 лет, запись во сне
Fig. 1. Electroencephalogram at the age of 4 years during sleep

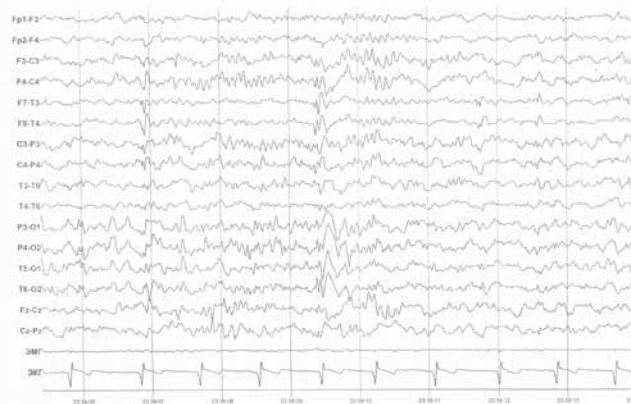


Рис. 2. Электроэнцефалограмма в возрасте 4,5 года, на фоне приема вальпроата
Fig. 2. Electroencephalogram at the age of 4.5 years when the patient was receiving valproate

лептиформная активность по типу ДЭПД низкого индекса. Вальпроат был отменен в связи с отсутствием приступов и положительной динамикой на ЭЭГ. После отмены вальпроата на ЭЭГ вновь зарегистрирована эпилептиформная активность (рис. 3), и вскоре развился фокальный эпилептический приступ, который длился более 30 мин, купировался диазепамом. Ребенок экстренно госпитализирован, в стационаре назначен леветирacetам 780 мг/сут — без эффекта по данным электроэнцефалографии (рис. 4). Принято решение о переходе на дуотерапию леветирacetамом и этосуксимидом.

В связи со сложностями приобретения этосуксимида было решено добавить к леветирacetаму зонисамид, однако при ночном ВЭМ через несколько месяцев положительной динамики на фоне приема зонисамида отмечено не было (рис. 5). В связи с этим в возрасте 7,5 года ребенок начал получать леветирacetам 1000 мг/сут в комбинации с этосуксимидом 750 мг/сут (в 2 приема). В период титрации этосуксимида отмечались рвота

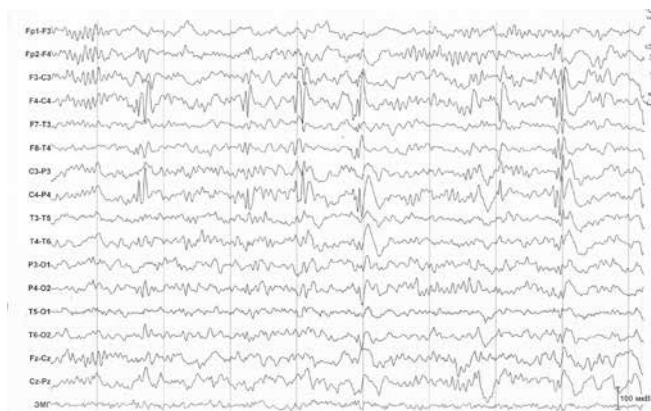


Рис. 3. Электроэнцефалограмма в возрасте 5 лет, после отмены вальпроата

Fig. 3. Electroencephalogram at the age of 5 years after cessation of valproate

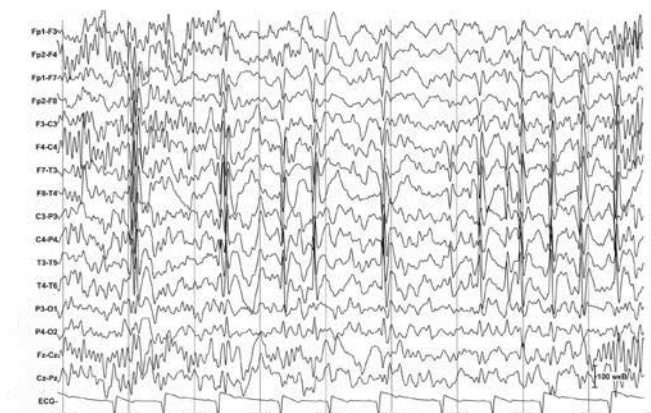


Рис. 4. Электроэнцефалограмма в возрасте 5 лет, на фоне приема левитирацетама в дозе 60 мг/кг/сут

Fig. 4. Electroencephalogram at the age of 5 years; the patient is receiving levetiracetam 60 mg/kg/day



Рис. 5. Электроэнцефалограмма в возрасте 6 лет, на фоне приема левитирацетама 60 мг/кг/сут и зонисаида 20 мг/кг/сут

Fig. 5. Electroencephalogram at the age of 6 years; the patient is receiving levetiracetam 60 mg/kg/day and zonisamide 20 mg/kg/day

во время еды, икота, снижение аппетита. Данные явления исчезли через 2 нед приема этосуксимида. Ночной ВЭМ (левитирацетам 1500 мг/сут, этосуксимид 750 мг/сут): региональная эпилептиформная активность по типу ДЭПД. По сравнению с предыдущим исследованием — снижение диффузного распространения. Во сне индекс региональной эпилептиформной активности средний (рис. 6). В связи с отсутствием приступов и улучшением показателей ЭЭГ было рекомендовано вернуться к реабилитации без применения физиотерапевтических процедур (разрешены массаж, лечебная физкультура, занятия на тренажерах, занятия с логопедом, дефектологом, психологом) при исключении ноотропной терапии. Однако в связи с основным диагнозом эпилепсии ребенку было отказано в медицинской реабилитации в реабилитационных центрах по месту жительства, поэтому занятия возобновлены частным образом. Для улучшения сна в терапию введен алимемазин 5 мг на ночь. При этом сон значительно улучшился (ранее каждую ночь ребенок поздно засыпал и рано просыпался), но полностью не нормализовался (сохраняются несколько ночей в месяц с диссомнией). Через 2 года отсутствия приступов схема лечения была изменена (левитирацетам 1000 мг/сут, этосуксимид 750 мг/сут), без отрицательной динамики (рис. 7). Через 5 лет отсутствия приступов преобладали жалобы на нарушения поведения: множественные стереотипии и аутоstimуляция (хлопки, навязчивое выгибание рук назад, переразгибание в коленных суставах), нарушения сна (спит не более 6 ч в сутки, может засыпать в течение 3–4 ч, просыпается среди ночи и больше не может уснуть, сон чуткий). В связи с парасомниями получал мелатонин, алимемазин, хлорпротиксен (временный и неполный эффект); феназепам не повлиял на ночной сон, но вызвал дневную сонливость и раздражительность. Аппетит в норме, ест протертую пищу, поперхивается. Сам себя не обслуживает. Навыки опрятности не сформированы.



Рис. 6. Электроэнцефалограмма в возрасте 7 лет, на фоне приема левитирацетама 80 мг/кг/сут и этосуксимида 30 мг/кг/сут

Fig. 6. Electroencephalogram at the age of 7 years; the patient is receiving levetiracetam 80 mg/kg/day and ethosuximide 30 mg/kg/day



Рис. 7. Электроэнцефалограмма в возрасте 10 лет, на фоне приема левитирацетам 50 мг/кг/сут и этосуксимида 30 мг/кг/сут

Fig. 7. Electroencephalogram at the age of 10 years; the patient is receiving levetiracetam 50 mg/kg/day and ethosuximide 30 mg/kg/day

Когнитивные нарушения. Проведена медленная отмена этосуксимида; в дальнейшем принимает левитирацетам в дозе 1000 мг/сут.

Неврологический статус по возрастным интервалам представлен в табл. 3 и проиллюстрирован рис. 8–11.



Рис. 8. Фенотип пациента в возрасте 10 лет. Обращают на себя внимание стигмы дизэмбриогенеза и поза. Положение с опорой на передний отдел стоп, гипотрофия мышц голени и ретракция ахиллова сухожилия. Руки согнуты в локтях и подняты на уровень груди

Fig. 8. Patient's phenotype at the age of 10 years. Special attention should be paid to stigmas of dysembriogenesis and posture. Toe walking; hypotrophy of the shin muscles and Achilles tendon retraction. The arms are bent at the elbows and raised to chest



Рис. 9. Фенотип пациента, вид в профиль

Fig. 9. Patient's phenotype, profile view



Рис. 10. Ретракция ахилловых сухожилий, пятки не опорны

Fig. 10. Achilles tendon retraction, toe walking



Рис. 11. Синдактилия II, III пальцев на левой стопе

Fig. 11. Syndactyly of the II and III fingers on the left foot

Таблица 3. Неврологический статус пациента И. в различные возрастные интервалы
Table 3. Neurological status of patient I. in different age intervals

Показатель Parameter	Возраст, лет Age, years			
	6	8	10	12
Окружность головы, см Head circumference, cm	49	49	51	52
Масса тела, кг Body weight, kg	18	21	25	30
Черепные нервы Cranial nerves	Гипотония мышц лица, язык по средней линии, утолщен, саливация усилена Hypotension of the facial muscles; tongue is located along the midline and is thickened; salivation is enhanced	Гипотония мышц лица, язык по средней линии, утолщен, саливация усилена Hypotension of the facial muscles; tongue is located along the midline and is thickened; salivation is enhanced	Гипотония мышц лица, язык по средней линии, дистоничен Hypotension of the facial muscles; tongue is located along the midline and is dystonic	Язык по средней линии, дистоничен Tongue is located along the midline and is dystonic
В двигательной сфере Motor activity	Гипотония мышц, сухожильные рефлексы симметричны. Ходит с опорой на передний отдел стоп, пятки слабоопорны Muscle hypotension; tendon reflexes are symmetrical. Toe walking	Мышечный тонус дистоничен, повышен в дистальных отделах; сухожильные рефлексы без разницы сторон, повышены. Ходит с опорой на передний отдел стоп Muscle tone is dystonic and increased in the distal regions; tendon reflexes are symmetrical and increased. Toe walking	Мышечный тонус повышен в дистальных отделах, сухожильные рефлексы повышены Muscle tone is increased in the distal regions; tendon reflexes are increased	Мышечный тонус повышен в дистальных отделах, сухожильные рефлексы повышены Muscle tone is increased in the distal regions; tendon reflexes are increased
Ортопедические осложнения Orthopedic complications	Нарушение осанки в поясничном отделе, сглажен поясничный лордоз Poor posture in the lumbar region; reduced lumbar lordosis	Кифосколиоз II степени. Укорочение левой ноги на 2 см Grade II kyphoscoliosis. Shortening of the left leg. Left leg is shortened by 2 cm	Кифосколиоз III степени. Ретракция ахиллова сухожилия, больше слева. Укорочение левой ноги Grade III kyphoscoliosis. Achilles tendon retraction, primarily on the left. Left leg is shortened	Кифосколиоз III степени. Ретракция ахиллова сухожилия, больше слева. Укорочение левой ноги. Ходит с опорой на передний отдел стоп, пятка не опорна Grade III kyphoscoliosis. Achilles tendon retraction, primarily on the left. Left leg is shortened. Toe walking without putting weight on the heel
Речь Speech	Не говорит, просьбы не выполняет, множественные стереотипии Does not speak, does not fulfil the requests; multiple stereotypes	Не говорит. Выполняет простые просьбы – хмурит брови, надувает щеки, выражает свои желания жестами Does not speak; fulfills simple requests – frowns, puffs out his cheeks, expresses his desires with gestures	Не говорит, обращенную речь понимает ситуативно, инструкции не выполняет. Продуктивному контакту недоступен Does not speak; understands the speech situationally; does not follow the instructions. Not accessible for productive contact	Экспрессивной речи нет. Выполняет простые просьбы No expressive speech. Fulfills simple requests
Психоэмоциональное состояние, поведение Psychoemotional state, behavior	Стереотипное поведение Stereotypical behavior	Эмоциональная лабильность; контактен Emotional lability; contactable	Возбужден, негативен, осмотру доступен кратковременно (вырывается, уходит) Excited, negative, allows only short-term inspection (breaks out, leaves)	Контактен. Деятельность стереотипна. Временами негативен, агрессивен. На ладонях мацерация от самокусания Contactable. The activity is stereotypical. Negative and aggressive sometimes. Maceration on palms because of self-biting

Результаты исследований. Генетические исследования: выявлена интерстициальная делеция хромосомы 17p11.2 (ССМ).

Магнитно-резонансная томография головного мозга: компенсированная вентрикуломегалия, негрубая гипоплазия червя мозжечка, реактивное расширение большой затылочной цистерны.

Рекомендации: продолжить прием леветирацетама в дозе 500 мг утром, 750 мг вечером.

Таким образом, представленный случай иллюстрирует все клинические проявления ССМ. Интересным представляется наличие эпилепсии по типу энцефалопатии развития и эпилептической со спайк-волновой активацией во сне (по новой классификации 2022 г., или синдрома CSWS-ESES, согласно старой классификации), с типичным течением данного синдрома и хорошим терапевтическим эффектом комбинации

леветирацетама с этосуксимидом [1]. На рис. 1–7 представлены данные электроэнцефалографии в динамике, на рис. 8–11 — фотографии пациента, полученные с разрешения законных представителей. В связи с тем, что ССМ — редкое заболевание, к тому же маскирующееся клиникой детского церебрального паралича, представленный клинический случай важен для изучения течения этого синдрома и расширения круга детских неврологов.

Существует «Русскоязычное содружество синдрома Смит–Магенис для родителей и специалистов». В России самый взрослый пациент с ССМ — Софья Цетлина, ей 39 лет. Диагноз был установлен в 1997 г. Мать этой пациентки в 2008 г. написала книгу о своей дочери, а в 2020 г. создала информационный сайт <http://www.smith-magenis.ru/>. В настоящее время родительское сообщество насчитывает 30 русскоязычных семей из России, Украины и Беларуси.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Проект классификации эпилептических синдромов 2021 г., с обсуждением. Под ред. К.Ю. Мухина и др. М.: Русский печатный двор, 2022. С. 61–93. Proposed Classification & Definition of Epilepsy Syndromes 2021 with discussion. Ed. by K.Yu. Mukhin et al. Moscow: Russkiy pechatnyy dvor, 2022. Pp. 61–93. (In Russ.).
2. Boddaert N., de Leersnyder H., Bourgeois M. et al. Anatomical and functional brain imaging evidence of lenticulo-insular anomalies in Smith–Magenis syndrome. *Neuroimage* 2004;21:1021–5. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.10.040
3. Capra V., Biancheri R., Morana G. et al. Periventricular nodular heterotopia in Smith–Magenis syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2014;164:3142–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.36742
4. Chang Y.T., Kowalczyk M., Fogerson P.M. et al. Loss of Rai1 enhances hippocampal excitability and epileptogenesis in mouse models of Smith–Magenis syndrome [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(52):e2219265119]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2022;119(43):e2210122119. DOI: 10.1073/pnas.2210122119
5. Chaudhry A.P., Schwartz C., Singh A.K. Stroke after cardiac surgery in a patient with Smith–Magenis syndrome. *Tex Heart Inst J* 2007;34:247–9.
6. Greenberg F., Lewis R.A., Potocki L. et al. Multi-disciplinary clinical study of Smith–Magenis syndrome (deletion 17p11.2). *Am J Med Genet* 1996;62:247–54.
7. Goldman A.M., Potocki L., Walz K. et al. Epilepsy and chromosomal rearrangements in Smith–Magenis syndrome [del(17)(p11.2p11.2)]. *J Child Neurol* 2006;21(2):93–8. DOI: 10.1177/08830738060210021201
8. Gropman A.L., Duncan W.C., Smith A.C.M. Neurologic and developmental features of the Smith–Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol* 2006;34:337–50. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.018
9. Masuno M., Asano J., Arai M. et al. Interstitial deletion of 17p11.2 with brain abnormalities. *Clin Genet* 2008;41:278–80. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1992.tb03682.x
10. Natacci F., Corrado L., Pierri M. et al. Patient with large 17p11.2 deletion presenting with Smith–Magenis syndrome and Joubert syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 2000;95:467–72. DOI: 10.1002/1096-8628(20001218)95:5<467::aid-ajmg11>3.0.co;2-t
11. Kaplan K.A., Elsea S.H., Potocki L. Management of sleep disturbances associated with Smith–Magenis syndrome. *CNS Drugs* 2020;34:723–30. DOI: 10.1007/s40263-020-00733-5
12. Rinaldi B., Villa R., Sironi A. et al. Smith–Magenis syndrome — clinical review, biological background and related disorders. *Genes* 2022;13:335. DOI: 10.3390/genes13020335
13. Rive Le Gouard N., Jacquinet A., Ruaud L. et al. Smith–Magenis syndrome: Clinical and behavioral characteristics in a large retrospective cohort. *Clin Genet* 2021;99:519–28. DOI: 10.1111/cge.13906
14. Smith A.C.M., Gropman A.L. Smith–Magenis Syndrome. In: Cassidy and Allanson’s Management of Genetic Syndromes. USA: John Wiley & Sons Inc., 2021. Pp. 863–893.
15. Smith–Magenis syndrome. In: *Epileptic Encephalopathies and Related Syndromes in Children*. Ed. by K.Yu. Mukhin, A.A. Kholin et al. John Libbey Eurotext, 2014. Pp. 285–294.
16. Williams Buckley A., Hirtz D., Oskoui M. et al. Practice guideline: Treatment for insomnia and disrupted sleep behavior in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Neurology* 2020;94:392–404. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009033

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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.С. Петрухин / A.S. Petrukhin: <https://orcid.org/0000-0001-9961-0199>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare 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 пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of his data.

Статья поступила: 07.01.2024. Принята к публикации: 21.07.2024. Опубликовано онлайн: 13.11.2024.

Article submitted: 07.01.2024. Accepted for publication: 21.07.2024. Published online: 13.11.2024.

Первый опыт применения в России ботулинического токсина типа А в комплексной терапии у ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова, выявленной в 12-летнем возрасте

Д.А. Красавина¹, Д.О. Иванов¹, О.Р. Орлова², В.К. Валиев³, О.Н. Васильева¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ООО «Профессорская клиника «ОДА»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Северный проспект, 4, корп. 1

Контакты: Диана Александровна Красавина krasa-diana@yandex.ru

Основными формами орфанной болезни Вильсона–Коновалова являются церебральная, абдоминальная и смешанная; при накоплении меди в центральной нервной системе в клинической картине дебютируют спастические и дистонические атаки.

Авторы демонстрируют на клиническом примере эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А для купирования спастических, дистонических атак и болевого синдрома у ребенка 12 лет с резистентной формой болезни Вильсона–Коновалова. У пациента наблюдались выраженные нарушения по пирамидно-экстрапирамидному типу с множественными контрактурами (языка, девиацией нижней челюсти, приводящей контрактурой правого плечевого сустава, сгибательной контрактурой правого локтевого сустава, сгибательно-ульнарной контрактурой правого лучезапястного сустава, сгибательной контрактурой пальцев кисти и тяжелой разгибательно-ульнарной контрактурой левого лучезапястного сустава, эквиноварусной контрактурой голеностопных суставов). Пациенту проведена двухэтапная ботулинотерапия по протоколу спастичности и дистонии.

После проведения первого этапа ботулинотерапии по протоколу спастичности получена положительная динамика. Частота и длительность дистонических атак уменьшились, купировался болевой синдром. Сохранилась разгибательная контрактура, в связи с чем был проведен второй этап ботулинотерапии, чтобы избежать формирования стойкой костной контрактуры локтевого сустава для последующего проведения операции (мягкотканной пластики).

Таким образом, проведение терапии ботулиническим нейротоксином является основополагающим в лечении резистентных форм болезни Вильсона–Коновалова с целью купирования дистонических атак и многоуровневой спастичности с образованием множественных контрактур и болевого синдрома, что способствует сохранению анатомии и функции суставов.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, ботулотоксин типа А, спастичность, дистония, контрактура

Для цитирования: Красавина Д.А., Иванов Д.О., Орлова О.Р. и др. Первый опыт применения в России ботулинического токсина типа А в комплексной терапии у ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова, выявленной в 12-летнем возрасте. Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):78–88.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-78-88>

First experience of botulinum toxin type A therapy in Russia in comprehensive therapy for Wilson–Konovalov disease diagnosed at the age of 12 years

D.A. Krasavina¹, D.O. Ivanov¹, O.R. Orlova², V.K. Valiev³, O.N. Vasilyeva¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;

³ODA Professorial Clinic LLC; Build. 1, 4 Severnyy Prospekt, Saint Petersburg 194354, Russia;

Contacts: Diana Aleksandrovna Krasavina krasa-diana@yandex.ru

The main forms of orphan Wilson–Konovalov disease – cerebral, abdominal and mixed forms, with copper accumulation in the central nervous system, patients debut spastic and dystonic attacks.

The authors demonstrate the clinical example of the efficiency and safety of botulinum toxin type A for the relief of spastic and dystonic attacks and pain syndrome in a 12-year-old child with severe multiple contractures of the upper and lower limbs with a resistant Wilson–Konovalov disease’s form.

A 12-year-old patient (male) with primary diagnosed resistant form of Wilson–Konovalov disease with deformities of pyramidal-extropyramidal type was diagnosed with contractures of the tongue, deviation of the mandible; contractures of the right shoulder joint, flexor contracture of the right elbow joint, flexion-ulnar contracture of the right wrist joint, flexion contracture of the fingers and severe extensor contracture of the left elbow joint, extensor-ulnar contracture of the left wrist joint, equinovarus contracture of the ankle joints. The patient received two-stage botulinum therapy according to the spasticity and dystonia protocol.

Carrying out the first stage of botulinum therapy according to the spasticity protocol gave positive dynamics. Less frequency of the dystonic attacks, the relief of pain syndrome. The extensor contracture was preserved, and a second stage of botulinum therapy was performed to preserve the joint for the soft tissue surgery.

Botulinum neuroprotein therapy is fundamental in the treatment of resistant forms of Wilson–Konovalov disease in order to relief dystonic attacks, spasticity and pain syndrome, that can keep joints healthy.

Keywords: Wilson–Konovalov disease, botulinum toxin type A, spasticity, dystonia, contracture

For citation: Krasavina D.A., Ivanov D.O., Orlova O.R. et al. First experience of botulinum toxin type A therapy in Russia in comprehensive therapy for Wilson–Konovalov disease diagnosed at the age of 12 years. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):77–88. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-78-88>

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК), или гепатоцеребральная дистрофия (синоним: гепатолентикулярная дегенерация), – редкое (орфанное) генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит нарушение выведения меди из организма с избыточным ее накоплением преимущественно в печени и центральной нервной системе (ЦНС). Рецессивный ген, ответственный за развитие болезни, обозначенный как *ATP7B*, расположен на длинном плече хромосомы 13 и кодирует синтез фермента, транспортирующего медь, – АТФазы протонного типа. Зарегистрировано около 600 мутаций этого гена [1].

В соответствии с критериями аутосомно-рецессивного типа наследования болезнь развивается в тех случаях, когда оба родителя являются гетерозиготными носителями патологического гена. Носителем дефектного гена, по ориентировочным оценкам, является 1 (1 %) человек из 90–100 [1]. Риск рождения больного ребенка составляет 25 %. У родителей (а также детей), больных БВК, вероятность заболевания составляет 0,5 %. Информация о встречаемости БВК в Российской Федерации в настоящее время отсутствует, однако на основе ранее полученных по территории СССР эпидемиологических данных минимальная оценка может варьировать от 0,29 до 2,6 на 10 тыс. населения. Органами-мишенями накопления меди могут быть головной мозг, почки (мочекаменная болезнь, проксимальная канальцевая дисфункция), роговица глаз, значительно реже болезнь дебютирует с поражения

кровеносной системы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения), эндокринной системы (аменорея, гинекомастия, замедленное половое созревание, гипопаратиреоз).

Распространенность БВК составляет 1:30 000, а частота носительства гетерозиготной мутации *ATP7B* – 1:90–100 [3, 6].

Выделяют абдоминальную, церебральную и смешанную формы БВК. У большинства больных появление первых симптомов наблюдается в возрасте от 5 до 35 лет. Однако известны случаи манифестации и в 55 лет. Вместе с тем возраст дебюта и клиническое течение БВК характеризуются значительной вариабельностью. Примерно у 45–50 % больных заболевание впервые проявляется признаками поражения печени. Еще у 50 % больных при наличии латентно протекающего поражения печени заболевание проявляется неврологической симптоматикой и/или изменениями психики. Клинические проявления включают дистонию, атаксию с постуральным и интенционным тремором, ранний паркинсонизм с гипокинезией, ригидность и тремор в покое. В 1–5 % случаев отмечен дебют заболевания с симптомов внепеченочного висцерального поражения. Хорошо известна абдоминальная форма БВК, которая может приводить к смерти еще до развития симптомов поражения ЦНС. У части больных прогноз определяется тяжелыми неврологическими нарушениями. Своевременная диагностика и патогенетическое лечение позволяют кардинально изменить прогноз [3, 4].

Основной причиной вариабельности клинического течения БВК считается множественность мутаций гена *ATP7B*, однако результаты исследования по определению корреляций между генотипом (мутациями гена *ATP7B*) и фенотипическими проявлениями болезни противоречивы. В метаанализе исследований, проведенных до 2004 г., установлено, что при гомозиготности по мутации гена *H1069Q* наблюдается более поздний дебют БВК и первые симптомы связаны с поражением ЦНС [7]. В последующих работах, однако, не выявлено четких корреляций между фенотипическими проявлениями и генотипом [2, 4].

Патогенез данного заболевания связан с ферментом мРНК АТФазой 7В, которая обнаружена в гепатоцитах и капиллярах мозга; именно этот фермент участвует в выведении меди из организма (из крови в желчь, из головного мозга в кровь), и недостаток АТФазы 7В вызывает БВК.

Поражение ЦНС сопровождается ухудшением когнитивных функций, изменением поведения, дистоническими атаками, дизартрией, ухудшением почерка, усилением слюнотечения, изменением внешности, явлениями дисфагии.

Неврологические проявления БВК — аритмогиперкинетическая (ранняя) форма — манифестируют чаще в возрасте от 7 до 15 лет, характеризуются аритмичными гиперкинезами, чаще торсионно-дистонического характера, сопровождаются резким болевым синдромом. Дрожательно-ригидная форма отличается от предыдущей более поздним началом (от 15 до 25 лет) и более доброкачественным течением [5]. Эта форма встречается чаще других и ближе всего соответствует форме, описанной Вильсоном. Дрожательная форма имеет более позднее начало (в 20–25 лет), также дебют возможен в 40 и даже в 50 лет. Мышечный тонус при этой форме не страдает.

Основной ряд препаратов, включенных в протокол лечения БВК в мире: D-пеницилламин, триентин, цинк, тетратиомолибдат и димеркапрол. Весь период лечения можно разбить на 2 фазы: начальную фазу и поддерживающую терапию. Критерием перехода на поддерживающую терапию является нормализация обмена меди при 2 последовательных исследованиях.

Купирование дистонических атак до сих пор остается самым важным вопросом у пациентов с БВК, как и лечение мышечных контрактур верхних и нижних конечностей и других вовлеченных в спастичность мышечных групп. Лечение выраженного болевого синдрома — также серьезная задача, стоящая перед клиницистами.

Представляем описание клинического случая наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Пациент Б., 12 лет. В сентябре 2020 г. был доставлен санитарным авиатранспортом из Кировской области в неврологическое отделение Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Диагноз при экстренном поступлении: «Органическое поражение ЦНС. Тетрапарез невыясненной этиологии. Смешанный гиперкинетический синдром. Дистонические атаки, резистентные к терапии». Сопутствующий диагноз: «Фиброз печени. Артериальная гипертензия вторичная. Катаральный цистит. Хронический бронхолит. Хронический аспирационный синдром. Хронический гастродуоденит, *H. pylori*-ассоциированный, обострение».

Жалобы при поступлении: на утрату моторных навыков, избыточные насильственные движения в конечностях, нарушение глотания.

Из анамнеза жизни: ребенок от 2-х родов, при рождении масса тела 3450 г, длина тела 54 см. Рос и развивался по возрасту.

Наследственный анамнез отягощен: у родного дяди пациента по матери в возрасте 30 лет наблюдались изменения психики, моторные нарушения, и он умер в молодом возрасте. В семье 2 сестры (24 и 6,5 года), обе здоровы.

Из анамнеза болезни: с осени 2019 г. стал заниматься боксом, в начале августа 2020 г. — травма головы (на тренировке), жаловался на головную боль, головокружение. 18.08.2020 внезапно появились выраженные гримасы на лице, навязчивый смех; данные симптомы купировались самостоятельно. С 19.08.2020 появились изменение речи, слюнотечение. 21.08.2020 госпитализирован в стационар; в стационаре появилось изменение походки (пришлепывал правой ногой, появилась шаткость при ходьбе, падал). Со слов матери, весной 2020 г., до травмы, наблюдались эпизоды повышения тонуса («сводило руки»). При поступлении в стационар в неврологическом статусе отмечены дизартрия, шаткость при ходьбе, изменение осанки. Назначен дексаметазон в дозе 1,5 мг/кг/сут, пациент получил курс цитофлавина. На фоне ожидаемого результата генетического анализа (проведенного в г. Кирове) с учетом имеющихся клинических симптомов и показателей концентрации церулоплазмينا (альфа-2-глобулинов) был установлен предварительный диагноз БВК (гепатоцеребральной дистрофии) и назначен купренил в дозе 750 мг/сут. У пациента отмечалось ухудшение состояния в виде усиления неврологической симптоматики. К терапии добавлены цинктерал, клоназепам в дозе 2 мг/сут, доза купренила снижена до 250 мг/сут; с целью снижения интенсивности дистонических атак к терапии добавлен мидазолам. С 04.09.2020 отмечались эпизоды повышения температуры без других проявлений

воспалительного процесса (расценена как температура центрального генеза).

Магнитно-резонансная томография головного мозга (24.08.2020): регистрируется патологический сигнал от скорлупы и хвостатого ядра обоих полушарий мозга симметрично. Дифференциальный диагноз включал токсико-метаболическое поражение, энцефалит, дебют болезни Крейтцфельдта—Якоба.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: выявлен формирующийся цирроз печени. В анализе мочи повышен уровень меди — 3,99 (норма до 0,94). Концентрация церулоплазмينا в крови снижена — 43 мг/л (норма: 200—540 мг/л). Проведена люмбальная пункция: данных, указывающих на острый воспалительный процесс, не получено, антитела к NMDA-рецепторам не обнаружены.

Ребенок в тяжелом состоянии переправлен авиатранспортом в Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, госпитализирован в неврологическое отделение.

Соматический статус при поступлении: состояние по заболеванию тяжелое. Кожа чистая, слизистая оболочка языка сухая, обложена налетом. В легких дыхание жесткое, проводные хрипы по всей поверхности. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот безболезненный, мягкий. Стул в норме, мочится достаточно. Питание через зонд.

В реанимации: дыхание через трахеостому. Питание через гастростому.

В неврологическом статусе при поступлении: пациент в сознании, состояние медикаментозной седации (получал микроструйно мидазолам в течение 10 дней). Интеллектуально-мнестические функции достоверно оценить невозможно, но складывается впечатление о понимании инструкций, задания выполняет согласно физическим возможностям. Речь отсутствует.

Глазные щели равномерные. Зрачки равномерные. Фотореакция сохранена. Движение глазных яблок в полном объеме, снижена конвергенция. Нистагм в крайних отведениях. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы оживлены; слева выше, чем справа, на руках и ногах. Мышечный тонус резко повышен в разгибателях левых конечностей, более выражен в руке; в правых конечностях отчетливое изменение тонуса по типу «зубчатого колеса»; эквиноварусная установка стоп, пронаторное положение левой руки, формирующиеся контрактуры в кистях и голеностопных суставах. Чувствительность оценить невозможно. Симптом Бабинского положителен справа. Координаторные пробы не выполняет. В позе Ромберга не стоит. Самостоятельно не сидит, не стоит, не ходит.

15.09.2020 проведен врачебный консилиум: в настоящее время у ребенка имеет место органическое поражение головного мозга с вовлечением пирамидной, экс-

трапирамидной системы, корковыми нарушениями. Дифференциальный диагноз рекомендовано проводить между гепатолентикулярной дегенерацией (БВК), другими нейродегенеративными заболеваниями с преимущественным поражением экстрапирамидной нервной системы и болезнью Крейтцфельдта—Якоба.

16.09.2020 консультирован главным внештатным детским неврологом Минздрава России, заведующей кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, д.м.н., профессором В.И. Гузевой: остро текущее органическое поражение головного мозга с вовлечением пирамидной, экстрапирамидной системы, корковыми нарушениями. Дифференциальный диагноз проводится между БВК, другими нейродегенеративными заболеваниями, болезнью Крейтцфельдта—Якоба.

Консультирован офтальмологом, стоматологом — без выявленной патологии.

Ультразвуковая двухточечная эластография печени от 17.09.2020: в стандартном акустическом доступе, при нормативных значениях глубины выполнено исследование во внесосудистых участках паренхимы правой доли печени. Медиана плотности печени: 15 кПа. IRQ 29 % (что соответствует тяжелой стадии фиброза печени по METAVIR F4).

Консультация диетолога от 17.09.2020: прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность средней степени, смешанного генеза. Нарушения обмена меди.

17.09.2020 консультирован анестезиологом-реаниматологом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. С учетом частых повторяющихся приступов дистонических атак, не поддающихся медикаментозной коррекции, выраженного болевого синдрома (интенсивность боли до 10 баллов по визуально-аналоговой шкале боли) с целью купирования болевого синдрома к терапии добавлен парацетамол в дозе 10 мг/кг каждые 6 ч, кетамин 5 % раствор 0,3 мг/кг/ч постоянно микроструйно.

На фоне терапии положительной динамики не отмечалось, болевой синдром сохранялся, практически отсутствовал ночной сон. В связи с тяжестью состояния, выраженным болевым синдромом 18.09.2020 ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

За время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии проведена терапия: седативная, противосудорожная (микроструйное введение сибазона, фентанил, дексдор); антигиперкинетическая (баклофен, клоназепам) с коррекцией дозы; продленная перинеуральная блокада (плечевое сплетение слева) с целью уменьшения болевого синдрома и разработки контрактур суставов; наложение трахеостомы, санация трахеобронхиального дерева (антибактериальная терапия: инванз + ванкомицин, с 01.10.2020 — цефоперазон + сульбактам); наложение гастростомы (энтеральное питание,

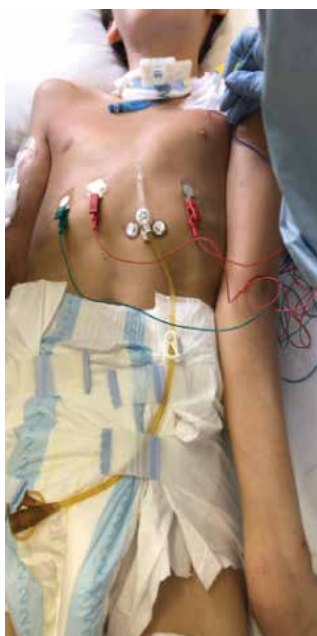


Рис. 1. Состояние ребенка в момент первичного осмотра, проведение сессии ботулинотерапии под контролем электромиографии (Dentac)

Fig. 1. Child's condition at the first examination; electromyography-guided botulinum therapy session (Dentac)

сохранение частичного парентерального питания). Продолжена хелатная терапия (увеличение дозы купренила до 500 мг/сут).

25.09.2020 пациент консультирован генетиком. Диагноз: БВК. Рекомендованы прием купренила, обследование семьи (выявление носительства патологических мутаций в гене АТР7В для прогноза потомства).

25.09.2020 получен результат генетического анализа: обнаружена патологическая мутация Н1069Q в гене АТР7В в исследуемом локусе с.3942del.АТ(ex. 17).

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 25.09.2020: картина поражения в базальных ядрах с обеих сторон, наиболее характерна для гепатоленцикулярной дегенерации.

Прокальцитониновый тест отрицательный.

Анализ мочи от 24.09.2020: уровень меди — 620 (норма: 3–50), в динамике от 08.10.2020 — 701.

Анализ крови от 24.09.2020: уровень меди — 0,761 (норма: 0,75–1,45), в динамике от 08.10.2020 — 0,66.

28.10.2020 проведен консилиум; на основании представленных данных о пациенте принято коллегиальное решение о проведении 1-го этапа ботулинотерапии препаратом Диспорт.

Состояние пациента на момент коллегиального осмотра: менингеальные симптомы отрицательные. Дистонические атаки множественные, с отчетливым дистоническим костным треском в локтевом суставе, с открыванием рта, скручиванием языка, девиацией нижней челюсти, приведением и пронацией правой верхней конечности и усилением мышц-разгибателей в левом локтевом суставе (рис. 1), приведение и в положение пальцев стоп в экстензии (больше левой).

Принято решение о применении ботулинического нейтропротеина (Диспорт 500 Ед) для купирования дистонических атак и болевого синдрома, а также спастических установок. В процедурном кабинете под контролем электромиографического аппарата (Dentac) проведена сессия ботулинотерапии восстановленным препаратом Диспорт 500 в дозе 1000 Ед (табл. 1).

Таблица 1. Протокол 2 сессий ботулинотерапии (09.10.2020 и 28.10.2020)

Table 1. Protocol of two sessions of botulinum toxin therapy (09.10.2020 and 28.10.2020)

Мышца Muscle	Первая сессия ботулинотерапии (09.10.2020), Ед (общая введенная доза 1000 Ед) First session of botulinum toxin therapy (09.10.2020), Units (total injected dose 1000 Units)	Вторая сессия ботулинотерапии (28.10.2020), Ед (общая введенная доза 500 Ед) Second session of botulinum toxin therapy (28.10.2020), Units (total injected dose 500 Units)
Собственные мышцы языка Intrinsic tongue muscles	20	—
Мышцы лица (<i>m. orbicularis oris</i> , <i>m. depressor anguli oris</i>) Facial muscles (<i>m. orbicularis oris</i> , <i>m. depressor anguli oris</i>)	20	—
Жевательные мышцы (<i>m. masseter</i>) Muscles of mastication (<i>m. masseter</i>)	60	—
Крыловидные мышцы (<i>m. pterogoideus lateralis et medialis</i>) Pterygoid muscles (<i>m. pterogoideus lateralis et medialis</i>)	40	—
Большая грудная мышца (<i>m. pectoralis major (d)</i>) Pectoralis major muscle (<i>m. pectoralis major (d)</i>)	50	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Мышца Muscle	Первая сессия ботулинотерапии (09.10.2020), Ед (общая введенная доза 1000 Ед) First session of botulinum toxin therapy (09.10.2020), Units (total injected dose 1000 Units)	Вторая сессия ботулинотерапии (28.10.2020), Ед (общая введенная доза 500 Ед) Second session of botulinum toxin therapy (28.10.2020), Units (total injected dose 500 Units)
Двуглавая мышца плеча (<i>m. biceps brachii (d)</i>) Biceps brachii muscle (<i>m. biceps brachii (d)</i>)	60	30
Плечевая мышца (<i>m. brachialis (d)</i>) Brachialis muscle (<i>m. brachialis (d)</i>)	45	25
Плечелучевая мышца (<i>m. brachioradialis (d)</i>) Brachioradialis muscle (<i>m. brachioradialis (d)</i>)	30	15
Круглый пронатор (<i>m. pronator teres (d)</i>) Pronator teres muscle (<i>m. pronator teres (d)</i>)	20	10
Локтевой и лучевой сгибатели кисти (<i>m. flexor carpi radialis et ulnaris (d)</i>) Flexor carpi ulnaris and flexor carpi radialis muscles (<i>m. flexor carpi radialis et ulnaris (d)</i>)	50	25
Глубокий и поверхностный сгибатели пальцев (<i>m. flexor digitorum profundum et superficialis (d)</i>) Flexor digitorum profundus muscle and flexor digitorum superficialis muscles (<i>m. flexor digitorum profundum et superficialis (d)</i>)	35	20
Приводящая, отводящая, короткий сгибатель боль- шого пальца (<i>adductor pollicis, opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis (d)</i>) Adductor pollicis muscle, opponens pollicis muscle, and flex or pollicis brevis muscle (<i>adductor pollicis, opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis (d)</i>)	20	—
Малая круглая мышца (<i>m. teres minor (s)</i>) Teres minor muscle (<i>m. teres minor (s)</i>)	20	—
Трехглавая мышца плеча (<i>m. triceps brachii</i>) Triceps muscle (<i>m. triceps brachii</i>)	60	45
Разгибатели пальцев (<i>m. extensor pollicis (s)</i>) Extensor pollicis longus muscle (<i>m. extensor pollicis (s)</i>)	40	30
Локтевой и лучевой разгибатели кисти (<i>m. extensor carpi ulnaris et radialis (d)</i>) Extensor carpi ulnaris and extensor carpi radialis muscles (<i>m. extensor carpi ulnaris et radialis (d)</i>)	45	30
Икроножные мышцы (<i>m. gastrocnemius (d/s)</i>) Gastrocnemius muscle (<i>m. gastrocnemius (d/s)</i>)	235	180
Камбаловидные мышцы (<i>m. soleus (d/s)</i>) Soleus muscle (<i>m. soleus (d/s)</i>)	140	100

На фоне улучшения состояния и купирования дистонических атак 15.11.2020 пациент был выписан домой для проведения реабилитации в амбулаторных условиях.

Дома ребенок занимается с утяжелителями, самостоятельно встает на колени, удерживает равновесие;

отмечаются активные движения в правой руке (рис. 2, 3). Сохраняется разгибательная контрактура левой руки.

В сентябре 2021 г. при плановом поступлении в стационар отмечено нарастание спастичности в верхних и нижних конечностях.



Рис. 2. Реабилитационные мероприятия в домашних условиях
Fig. 2. Rehabilitation measures at home

На фото: состояние голеностопных суставов с эквинороварусной деформацией (рис. 4), лучезапястных — с выраженной сгибательной контрактурой (рис. 5), локтевых: правого сустава в положении сгибания, левого — в положении разгибания (рис. 6).



Рис. 4. Эквинороварусная деформация голеностопных суставов
Fig. 4. Equinovarus deformity of the ankle joints



Рис. 3. Самостоятельный подъем на колени
Fig. 3. The patient can rise on his knees without support



Рис. 5. Сгибательная контрактура лучезапястных суставов
Fig. 5. Flexion contracture of wrist joints



Рис. 6. Разгибательная контрактура левого локтевого сустава
Fig. 6. Extensor contracture of the left elbow joint

Таблица 2. Протокол инъекционной сессии ботулинотерапии Диспортом 500 в общей дозе 1000 Ед в сентябре 2021 г.

Table 2. Treatment protocol with botulinum toxin (Dysport®) injections; total dose 1000 Units in September 2021

Мышца Muscle	Сессия ботулинотерапии (d – справа/s – слева, Ед) Session of botulinum toxin therapy (d – right/s – left, Units)	
Двуглавая мышца плеча (<i>m. biceps brachii</i>) Biceps brachii muscle (<i>m. biceps brachii</i>)	50	–
Плечевая мышца (<i>m. brachialis</i>) Brachialis muscle (<i>m. brachialis</i>)	35	–
Плечелучевая мышца (<i>m. brachioradialis</i>) Brachioradialis muscle (<i>m. brachioradialis</i>)	30	–
Круглый пронатор (<i>m. pronator teres</i>) Pronator teres muscle (<i>m. pronator teres</i>)	20	–
Локтевой и лучевой сгибатели кисти (<i>m. flexor carpi radialis et ulnaris</i>) Flexor carpi ulnaris and flexor carpi radialis muscles (<i>m. flexor carpi radialis et ulnaris</i>)	50	–
Глубокий и поверхностный сгибатели пальцев (<i>m. flexor digitorum profundum et superficialis</i>) Flexor digitorum profundus muscle and flexor digitorum superficialis muscles (<i>m. flexor digitorum profundum et superficialis</i>)	35	–
Приводящая, отводящая, короткий сгибатель большого пальца (<i>adductor pollicis, opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis</i>) Adductor pollicis muscle, opponens pollicis muscle, and flexor pollicis brevis muscle (<i>adductor pollicis, opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis</i>)	20	–
Трехглавая мышца плеча (<i>m. triceps brachii</i>) Triceps muscle (<i>m. triceps brachii</i>)	–	100
Разгибатели пальцев (<i>m. extensor pollicis</i>) Extensor pollicis longus muscle (<i>m. extensor pollicis (s)</i>)	–	50
Локтевой и лучевой разгибатели кисти (<i>m. extensor carpi ulnaris et radialis</i>) Extensor carpi ulnaris and extensor carpi radialis muscles (<i>m. extensor carpi ulnaris et radialis (d)</i>)	–	50
Икроножные мышцы (<i>m. gastrocnemius</i>) Gastrocnemius muscle (<i>m. gastrocnemius</i>)	90	90
Камбаловидные мышцы (<i>m. soleus</i>) Soleus muscle (<i>m. soleus</i>)	90	90
Задняя большеберцовая мышца (<i>m. tibialis posterior</i>) Tibialis posterior muscle (<i>m. tibialis posterior</i>)	100	100

В инъекционную сессию ботулинотерапии Диспортом 500 в общей дозе 1000 Ед в сентябре 2021 г. были включены мышцы, представленные в табл. 2.

В октябре 2021 г. ребенок поступил в Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта для решения вопроса о восстановлении анатомических и функциональных возможностей левого локтевого сустава. Предварительно в ряде стран были проконсультированы рентгенограммы пациента. Зарубежные специалисты сошлись во мнении только касательно возможности эндопротезирования локтевого сустава. На консультации профессора И.В. Шведовченко реко-

мендовано оперативное лечение. Оперативное вмешательство состояло из следующих этапов:

1. Удлинение во фронтальной плоскости сухожилия трехглавой мышцы плеча. Проведена щадящая редрессация, с минимальным усилием достигнуто сгибание в локтевом суставе до угла 40°, капсула локтевого сустава не являлась препятствием и осталась интактной.

2. Выделены сухожилия большой грудной мышцы и широчайшей мышцы спины. Указанные сухожилия отсечены от места прикрепления к плечевой кости, конечность свободно установлена в среднефизиологическое положение с нулевой ротацией.



Рис. 7. Контрактура левого локтевого сустава (состояние до оперативного вмешательства)

Fig. 7. Contracture of the left elbow joint (before surgery)

3. Отсечена от места прикрепления к лопатке сухожильная часть медиальной головки трехглавой мышцы плеча, что дополнительно дало возможность увеличить пассивное отведение в плечевом суставе.

4. Большая грудная мышца и широчайшая мышца спины вновь зафиксированы к плечевой кости с помощью «якорей», перемещение от точек первичного прикрепления на 55–60°.



Рис. 9. Состояние руки после проведенного оперативного вмешательства

Fig. 9. Arm condition after surgery

5. Раны послойно ушиты наглухо. Конечность зафиксирована в среднем положении задней гипсовой шиной.

Состояние левого локтевого сустава до, в момент и после оперативного вмешательства приведено на рис. 7–9.

После 2-й сессии ботулинотерапии в 2021 г. пациент не нуждался в проведении последующих инъекционных сессий и теперь периодически проходит курсы реабили-



Рис. 8. Состояние конечности в момент операции

Fig. 8. Limb condition at the time of surgery



Рис. 10. Улучшение двигательных функций пациента: играет в теннис

Fig. 10. Improved motor functions: the patient is playing tennis



Рис. 11. Улучшение двигательных функций пациента: самостоятельно ездит на велосипеде

Fig. 11. Improved motor functions: the patient is riding a bicycle on his own

тации. В настоящее время ребенок занимается лечебной физкультурой, самостоятельно бегает, играет в настольный теннис, ездит на велосипеде (рис. 10, 11).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Дистонии различной этиологии ставят перед врачами вопрос ранней реабилитации данных больных, вплоть до реанимационного этапа, доказательным методом ботулинотерапии.

2. Правильное и своевременное купирование дистонических атак препаратами ботулинического нейротоксина позволяет купировать болевой синдром, уменьшить и ликвидировать тяжелые контрактуры различных суставов, уменьшить контрактуру мышц языка и девиацию нижней челюсти для восстановления функции ороромандибулярной системы.

3. Проведение этапного введения ботулинического нейротоксина при клинических проявлениях позволило нашему пациенту сохранить капсулу крупного сустава и в меньшем объеме провести хирургическое вмешательство на сухожильно-мышечном аппарате без применения остеотомии и эндопротезирования локтевого сустава.

4. Терапия ботулиническим нейротоксином является основополагающей в лечении резистентных форм дистонических атак и спастичности различной локализации при ряде заболеваний, в том числе при БВК.

5. Для пациентов с БВК обязательны продолжение пожизненной патогенетической медь-элиминирующей терапии и соблюдение диеты в связи с имеющимся генетически детерминированным нарушением метаболизма меди, в результате чего происходит избыточное отложение меди в органах-мишенях, в первую очередь в печени и базальных ганглиях головного мозга.

6. Дистония чаще всего сопровождается болезненными фиксированными дистоническими позами и часто не поддается медь-элиминирующей терапии; на современном этапе развития медицины возможно купирование дистонических атак ботулинотерапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Розина Т.П., Игнатова Т.М., Соловьева О.В. Болезнь Вильсона—Коновалова у 3 сестер: радикальное изменение прогноза при своевременной диагностике. Терапевтический архив 2014;86(4):80–4. Rozina T.P., Ignatova T.M., Solovyeva O.V. Wilson—Konovalov disease in 3 sisters: A radical change in prognosis with timely diagnosis. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2014;86(4):80–4. (In Russ.).
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. J Hepatol 2012;56:671–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
3. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the *ATP7B* gene in patients with Wilson disease: Impact on genetic testing. Hum Genet 2006;120:151–9. DOI: 10.1007/s00439-006-0202-5
4. Ferenci P., Caca K., Loudianos G. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. Liver Int 2003;23:139–42. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x
5. Rodriguez-Castro K.I., Hevia-Urrutia F.H., Sturniolo G.C. Wilson's disease: A review of what we have learned. World J Hepatol 2015;7(29):2859–70. DOI: 10.4254/wjh.v7.i29.2859
6. Wilson's disease. Eds.: H. Scheinberg, I. Sternlieb. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
7. Stremmel W., Meyerrose K.W., Niederau C. et al. Wilson disease: Clinical presentation, treatment, and survival. Ann Intern Med 1991;115:720–6. DOI: 10.7326/0003-4819-115-9-720

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Красавина / D.A. Krasavina: <https://orcid.org/0000-0003-4255-7029>

Д.О. Иванов / D.O. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

О.Р. Орлова / O.R. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-2225-2642>

В.К. Валиев / V.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0003-3128-2613>

О.Н. Васильева / O.N. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0002-7188-7185>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of his data.



К 80-летию со дня рождения Андрея Сергеевича Петрухина

To the 80th anniversary of the birth
of Professor Andrey Sergeevich Petrukhin

Поздравляем с 80-летним юбилеем Андрея Сергеевича Петрухина, доктора медицинских наук, профессора кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главного редактора «Русского журнала детской неврологии»!

Андрей Сергеевич Петрухин — блестящий ученый, прошедший путь от клинического ординатора до профессора, действительный член Всемирной ассоциации детских неврологов и Европейской академии эпилепсии, член Королевского медицинского общества Великобритании, ведущий детский невролог и эпилептолог и один из основоположников современной детской эпилептологии в России — родился 7 ноября 1944 г. в Москве.

В поездках с отцом, который в послевоенные годы восстанавливал разрушенные города и села, он очень рано осознал роль тяжелого труда людей, в результате которого из руин поднимались дома и снова возрождалась жизнь, прерванная войной.

В 1962 г. Андрей Сергеевич поступил в нашу alma mater — во 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, который в 1968 г. успешно окончил по специальности «педиатрия». В институте он познакомился со своей будущей женой — замечательным практическим врачом-педиатром Наталией Ивановной Обреимовой (дочерью всемирно известного академика — физика Ивана Васильевича Обреимова).

Во время учебы в институте Андрей Сергеевич активно посещал студенческие научные кружки акушерства и гинекологии, а также рентгенологии; показал себя студентом, глубоко увлеченным медициной. На занятиях по нервным болезням судьба свела его с выдающимся неврологом — академиком Левоном Оганесовичем Бадаляном. К этому времени (сентябрь 1963 г.) Левон Оганесович организовал самостоятельный курс детской неврологии во 2-м МОЛГМИ

им. Н.И. Пирогова. В 1964 г. данный курс был преобразован в кафедру нервных болезней педиатрического факультета.

Обладая тонкой интуицией в поисках талантливых ученых, Левон Оганесович в 1968 г. пригласил молодого выпускника и члена Студенческого научного общества Андрея Петрухина на кафедру в ординатуру. В 1970 г. он поступает в аспирантуру, где на базе Детской городской больницы № 35 под руководством Л.О. Бадаляна и Л.Т. Журбы в 1973 г. успешно защищает кандидатскую диссертацию на тему «Двигательные функции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении».

В это же время молодой врач Андрей Сергеевич Петрухин в коллективе единомышленников впервые в мире разрабатывает методику проведения электронейромиографии у детей раннего возраста и определяет нормативные показатели в разные возрастные периоды. В результате кропотливых исследований были получены уникальные данные, касающиеся возрастных параметров скорости проведения электрического возбуждения по периферическим нервам у детей первого года жизни.

Занимаясь активной научной деятельностью, Андрей Сергеевич Петрухин одновременно работает на станции скорой медицинской помощи, пройдя путь от фельдшера до старшего врача. Работа на «скорой» стала для будущего профессора настоящей школой жизни, приучила четко и незамедлительно принимать серьезные решения в ситуации непосредственной угрозы для жизни человека.

В 1973 г. после окончания аспирантуры Андрей Сергеевич принимает самостоятельное решение ехать работать во Владивосток. В это время во Владивостоке открывается педиатрический факультет Владивостокского государственного медицинского института и остро требуются молодые преподавательские кадры. С 1973 по 1976 г. Андрей Сергеевич Петрухин является ассистентом кафедры нервных болезней Владивостокского государственного медицинского университета, где активно занимается проблемами генетики, пороков и аномалий развития головного мозга, нуклеарной дисплазии.

В 1976 г., вернувшись из Владивостока уже опытным врачом и преподавателем, он становится старшим научным сотрудником лаборатории клинической генетики 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. С 1976 по 1991 г. именно здесь доктор Петрухин сконцентрировал воедино весь предыдущий опыт, который судьба щедро предоставила ему: знание перинатологии, клинической генетики, а также сведений по воздействию радиации на организм человека. Глубокие исследования провел он на Семипалатинском полигоне (Казахстан), изучая частоту врожденных аномалий развития у жителей данного региона, а также в районе Чернобыльской катастрофы. Знания по рентгенологии пригодились ему и в работе с первым в России компьютерным томографом. Андрей Сергеевич принимал непосредственное участие не только в установке томографа на базе Морозовской детской больницы г. Москвы в 1980-е годы, но и самостоятельно проводил первые исследования головного мозга у детей и анализировал результаты. С 1980 г. совместно с Л.О. Бадалян он начал заниматься новой научной тематикой, исследуя мальформации головного мозга у детей, заложив основы клинко-нейровизуализационной диагностики в неврологии. Знания в области акушерства, перинатологии и генетики позволили ученому объективно оценить влияние различных тератогенных факторов на развивающийся мозг.

В 1989 г. весь этот огромный опыт работы и проведенные исследования в различных областях медицины воплотились в фундаментальный труд — докторскую диссертацию на тему «Дисгенезии коры головного мозга». Опередив на десятилетие зарубежных ученых, Андрей Сергеевич Петрухин создает концепцию нарушений нейрональной миграции, генетической гетерогенности многих пороков развития мозга, а также под руководством академика Бадаляна разрабатывает основы портретной диагностики в изучении наследственных синдромов. В докторской диссертации им впервые в России описаны и верифицированы некоторые хромосомные синдромы с поражением нервной системы, в частности, синдром кольцевой 20-й хромосомы. Результаты, полученные в данной работе, актуальны и в настоящее время.

В сентябре 1991 г., уже будучи доктором медицинских наук, Андрей Сергеевич становится профессором вновь организованной кафедры клинической генетики факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета.

С декабря 1994 г., после смерти академика Л.О. Бадаляна, А.С. Петрухин возглавляет кафедру нервных болезней педиатрического факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова. На кафедре он продолжает и активно развивает научную работу в различных областях неврологии. Мощным научным коллективом кафедры была разработана классификация нервно-мышечных заболеваний у детей, создана группа по изучению эпилепсии у детей, которая вышла на передовые мировые позиции. Кафедра продолжала заниматься проблемами пороков развития головного мозга, перинатальными поражениями центральной нервной системы, нейрогенетикой, нейровизуализацией, современной диагностикой и лечением нейроинфекций.

В разное время кафедру нервных болезней педиатрического факультета посещали и читали лекции ведущие неврологи мира: Э.Х. Мозер (США), Ш. Отахара, И. Сузуки (Япония), П. Вольф, Х.-Э. Бёнигк, Х. Хольтхаузен (Германия), О. Дюлак, П. Жентон, Ш. Драве (Франция), Р. Гуеррини (Италия), Р. Рикконен (Финляндия) и другие выдающиеся ученые, многие из которых навеки внесли свой вклад в неврологию, впервые описав синдромы, носящие сейчас их имена.

На кафедре под руководством Андрея Сергеевича были созданы первая в России национальная программа по лечению эпилепсии у детей (программная терапия эпилептических синдромов, 1997 г.) и классификация перинатальных поражений нервной системы. Кафедра занимала ведущие позиции в мире в области детской неврологии, и в апреле 1998 г. усилиями профессора Петрухина и сотрудников кафедры была организована первая в Восточной Европе школа по диагностике и лечению эпилепсии у детей под контролем Всемирной ассоциации детских неврологов (ICNA). В работе этой конференции принимали участие ведущие ученые — детские неврологи Европы, США и Японии.

На кафедре была создана первая в СНГ лаборатория видеоэлектроэнцефалографического мониторинга (профессор К.Ю. Мухин и доцент Л.Ю. Глухова), а также разработана программа прехирургической диагностики эпилепсии (доцент В.А. Чадаев).

В настоящее время ученики профессора Петрухина работают неврологами в различных странах мира: Соединенном Королевстве, Нидерландах, Франции, Германии, Израиле, США.

Под руководством Андрея Сергеевича были разработаны протоколы лечения различных форм эпилепсии, которые активно внедряются в практику современного врача. Были созданы школы эпилептологии для врачей

и эпилептологические центры во многих регионах России, что позволило пациентам получить квалифицированную медицинскую помощь. С 2003 по 2009 г. проводились регулярные школы по эпилептологии для родителей.

Андрей Сергеевич опубликовал более 400 статей по многим актуальным проблемам неврологии в различных журналах в России и за рубежом. Его знакомство с ведущими учеными мира позволяет обмениваться опытом при личных встречах и на международных конференциях. Он выступал с лекциями и научными докладами в Англии (г. Бат), Германии (г. Киль, г. Фохтеронд), Италии (г. Флоренция), США (г. Балтимор) и других странах.

Профессор Андрей Сергеевич Петрухин является автором и соавтором более 10 монографий и фундаментальных руководств, в том числе работы «Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия» (2000 г., в соавторстве с проф. К.Ю. Мухиным), учебника «Неврология детского возраста» (2004 г.), атласа по клинической электроэнцефалографии «Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики» (2004 г., в соавторстве с проф. К.Ю. Мухиным и Л.Ю. Глухой), который является настольной книгой многих неврологов и нейрофизиологов, фундаментального труда «Клиническая детская неврология» (2008 г.), руководства «Эпилептические синдромы: диагностика и терапия» (2008 г., коллектив авторов) и многих других. А в 2009 г. был выпущен учебник Андрея Сергеевича Петрухина «Детская неврология» в 2 томах, который рекомендован в качестве базового для студентов всех медицинских вузов России. Результатом признания фундаментальных исследований в области детской эпилептологии коллектива кафедры, возглавляемой Андреем Сергеевичем, стал выход в свет в 2014 г. монографии на английском языке “Epileptic encephalopathies and related syndromes in children” в ведущем мировом издательстве John Libbey. Она является прорывом и колоссальным вкладом российских ученых в мировую эпилептологию. Аналогов подобной монографии в настоящее время в мире не существует.

В этом году исполнилось 24 года со дня выхода в свет фундаментального руководства для врачей «Эпилептология детского возраста» под редакцией проф. А.С. Петрухина, которое заложило основы для развития современной эпилептологии в России. Первое в России современное фундаментальное руководство по эпилепсии «Эпилептология детского возраста» было издано в 2000 г. Андреем Сергеевичем и сотрудниками кафедры. Монография содержит исчерпывающие и точные описания основ эпилептологии, ее историю, семиологию эпилептических приступов, диагностику эпилептических синдромов, данные электроэнцефалографии, нейровизуализации и методы лечения.

Понимая важность изучения основ патологии нервной системы у детей, в 2004 г. Андрей Сергеевич выпустил еще одну книгу — учебник «Неврология детского возраста». В этом учебном руководстве изложены современные сведения по общей и частной неврологии детского возраста, детально описаны эмбриогенез и его нарушения, представлены разделы фундаментальной неврологии, включая нейрохимию, принципы и методы диагностики заболеваний. Подробно освещены все разделы клинической неврологии детства в эволюционно-возрастном аспекте. В этом же году вместе с учениками (К.Ю. Мухиным и Л.Ю. Глухой) А.С. Петрухин выпустил первый в СНГ атлас по клинической электроэнцефалографии «Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики». Данный атлас является настольной книгой многих неврологов и нейрофизиологов.

В 2005 г. вышло первое издание книги «Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия», соавтором которой является профессор А.С. Петрухин (совместно с профессором К.Ю. Мухиным, Л.Ю. Глухой и другими учениками). Руководство «Эпилептические синдромы» — настоящий бестселлер, широко известный в среде врачей-эпилептологов. Книга выдержала 6 изданий: первое издание вышло в свет в 2005 г., а последнее на данный момент, 6-е издание, опубликовано в 2023 г.

В 2008 г. вышел в свет фундаментальный труд под редакцией Андрея Сергеевича Петрухина «Клиническая детская неврология». Данное руководство, содержащее более 1 тыс. страниц текста, оригинальных рисунков и таблиц, до настоящего времени не имеет аналогов в нашей стране по масштабности и глубине освещения проблемы. Руководство содержит сведения по этике и деонтологии в неврологии, самые современные сведения по патогенезу заболеваний нервной системы, классическое описание топической диагностики в неврологии. Впервые с эволюционно-генетической позиции рассматривается весь спектр перинатальной патологии нервной системы.

В связи с сокращением штатов и ликвидацией курса факультета усовершенствования врачей по детской неврологии в РГМУ им. Н.И. Пирогова Андрей Сергеевич покидает кафедру неврологии педиатрического факультета и продолжает лечебную, научную и преподавательскую работу в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (руководитель — профессор Константин Юрьевич Мухин), который организовали ближайшие ученики и соратники профессора. Андрей Сергеевич ведет большую клиническую работу, выступает с лекциями во многих городах России и СНГ, помогает становлению неврологической и реабилитационной службы Республики Азербайджан. Многие годы он является консультантом-неврологом Детской психиатрической больницы № 6 г. Москвы.

В 2012 г. по приглашению академика Евгения Ивановича Гусева Андрей Сергеевич Петрухин возвращается в РГМУ им. Н.И. Пирогова профессором кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета. Он возобновляет работу по своей любимой тематике «медицинская генетика и наследственные болезни нервной системы», ведет преподавательскую деятельность, продолжает клиническую и научную работу.

В 2023 г. опубликовано новое издание учебника для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов под редакцией А.С. Петрухина и его ученицы, доцента М.Ю. Бобыловой «Неврология и нейрохирургия» (учебник издан в 2 томах в издательстве «ГЭОТАР-Медиа»). В настоящем издании учебника отражены как классические синдромы, так и последние достижения в неврологии детского возраста, даны подробные описания клинической картины заболеваний нервной системы и приведены современные классификации болезней и их форм. Кроме описанных ранее методик исследования нервной системы ребенка в эволюционно-возрастном аспекте, в учебнике отражены и современные методы нейровизуализации, а также электрофизиологические методы, способствующие более ранней и точной диагностике заболеваний мозга. Учебник полностью соответствует принятому Федеральному государственному образовательному стандарту высшего образования и полезен не только для студентов педиатрических факультетов медицинских вузов, но и для ординаторов, обучающихся по специальности «неврология», а также педиатров. Кроме того, этот фундаментальный труд, безусловно, окажет помощь в работе практикующих врачей: неврологов различных направлений, нейрохирургов и педиатров.

В 2006 г. А.С. Петрухиным и К.Ю. Мухиным был основан «Русский журнал детской неврологии»; Андрей Сергеевич стал соучредителем и главным редактором журнала. Журнал был зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-22926 от 12 января 2006 г. «Русский журнал детской неврологии» — уникальное научное издание, посвященное дет-

ской неврологии и эпилептологии, не имеющее аналогов. Журнал с 29 декабря 2015 г. входит в Перечень ведущих рецензируемых научных периодических изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Также журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (список РИНЦ — с 1 января 2008 г.), имеет импакт-фактор. С января 2017 г. «Русский журнал детской неврологии» зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью идентификатора цифрового объекта (DOI).

Андрей Сергеевич Петрухин — замечательный ученый и врач, ставящий диагноз «с порога», как только пациент заходит к нему в кабинет. Он один из немногих, кто может установить диагноз очень редких заболеваний, имеющих единичные описания в мировой литературе. Профессор является великолепным лектором, оратором, на выступления которого в разных городах России и СНГ всегда собирается большая аудитория слушателей.

Андрей Сергеевич — прекрасно и всесторонне образованный человек, очень позитивный в общении, который с удовольствием делится с собеседником своими глубокими знаниями. Андрей Сергеевич отлично разбирается в искусстве, музыке, литературе, интересуется театром, особенно любит оперу. Увлекается минералогией, ботаникой, самолетостроением, моделями машин и радиоприемников. Он знаком со многими деятелями искусства в нашей стране и за рубежом, некоторые из них были на заседании студенческого научного кружка кафедры нервных болезней педиатрического факультета, который являлся одним из самых посещаемых и многочисленных в РГМУ им. Н.И. Пирогова.

*К.Ю. Мухин, Л.Ю. Глухова, О.А. Пылаева,
сотрудники Объединения медицинских учреждений
им. Святителя Луки, члены редколлегии
«Русского журнала детской неврологии»,
коллеги, ученики*

**Дорогой и любимый Андрей Сергеевич, от всей души поздравляем Вас с юбилеем!
Желаем Вам крепкого здоровья, хорошего настроения, благополучия, успешной реализации профессиональных и научных планов, много знаменитых учеников и вылеченных Вами пациентов!**