

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Фокальные кортикальные
дисплазии: клинико–электро–
нейровизуализационные
характеристики*

*Эпилепсия, вызванная мутацией
гена PCDH19*

*Наследственные заболевания
и синдромы, сопровождающиеся
фебрильными судорогами*

*Проблемы, связанные
с заменой оригинальных
антиэпилептических препаратов
на генерические аналоги*

*Применение перампанела
в лечении эпилепсии*

ТОМ 11

№

2

2 0 1 6



<http://rjdn.abvpress.ru>

«Русский журнал детской неврологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

С 2008 года журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

rjdn.abvpress.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет 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)

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 11
№ 2
2 0 1 6

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

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

Статьи направлять по адресу:
115211, Москва, ул. Борисовские
пруды, 13, корп. 2, **ответственному**
секретарю О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

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

Редактор В.Е. Ефремова
Корректор И.С. Магер
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

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

Руководитель проекта
Р.А. Кузнецов, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19,
kuznetsov@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.
2016. Том 11. № 2. 1–68.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2016

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»

Тираж 2000 экз.

<http://rjdn.abvpress.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алиханов Алихан Амруллаевич, 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 РАМН и Минздрава России, заведующий кафедрой нервных болезней ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России (Астрахань, Россия)

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

Зыков Валерий Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии детского возраста ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва, Россия)

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 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 ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (Москва, Россия)

Прусак Владимир Федорович, д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог Минздрава Республики Татарстан, заведующий кафедрой детской неврологии ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» 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 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет 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, Украина)

Калинина Лариса Васильевна, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

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

In 2008, the journal was included in the Research Electronic Library and the Russian Science Citation Index (RSCI) and has an impact factor.

In 2015, the journal has been registered with CrossRef; its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

rjdn.abvpress.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)

FOUNDED IN 2006

Founders:

A.S. Petrukhin, K.Yu. Mukhin

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, Build. 15, 24 Kashirskoye
Shosse, Moscow, 115478
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent to Secretary
in Charge O.A. Pylayeva, 13 Borisovskie
Prudy St., Build. 2, Moscow, 115211
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations, journalist
E.K. Moiseeva

Editor V.E. Efremova

Proofreader I.S. Mager
Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofieva

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

Project Manager

R.A. Kuznetsov, +7 (926) 469-29-89,
+7 (499) 929-96-19, kuznetsov@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,
Information Technologies, and Mass
Media (ИИ 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.

VOL. 11
№ 2
2016

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

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2016. Volume 11. № 2. 1–68.

© PH “ABV-Press”, 2016

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC

2,000 copies

<http://rjdn.abvpress.ru>

EDITORIAL BOARD

- Alikhanov Alikhan A.**, MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Belopasov Vladimir V.**, MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Medical Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)
- Belousova Elena D.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Epileptology and Psychoneurology Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Vlasov Pavel N.**, MD, PhD, Professor of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Guzeva Valentina I.**, MD, PhD, Professor, Chief Child Neurologist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia (St. Petersburg, Russia)
- Zykov Valeriy P.**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Childhood Neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education Russian Medical Academy of Post-Graduate Education of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Kravtsov Yuri I.**, MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Neurology of the Pediatric Faculty of Acad. E.A. Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Perm, 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 Research Institution Scientific Center of Child Health (Moscow, Russia)
- Prusakov Vladimir F.**, MD, PhD, Chief External Child Neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of child neurology of the State Budgetary Institution of Post-Graduate Education "Kazan State Medical Academy" of the Ministry of Health of Russia (Kazan, Russia)
- Rudakova Irina G.**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute, High Level Certificate Physician, Honored Health Care Professional of Moscow Region (Moscow, Russia)
- Kholin Alexey A.**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

- Evtushenko Stanislav K.**, MD, PhD, Professor, Member of American Academy for Cerebral Palsy, Child Neurologist, Epileptologist, Clinical Neuroimmunologist, Head of the Department of Child Neurology of the Postgraduate Education Faculty of M. Gor'kiy Donetsk National Medical University (Donetsk, Ukraine)
- Kalinina Larisa V.**, MD, PhD, Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)
- Karlov Vladimir A.**, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Therapeutic Faculty of the State Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dentistry University of the Ministry of Health of Russia, Honored Scientist of the Russian Federation (Moscow, Russia)
- Kotov Sergey V.**, MD, PhD, Professor, Chief Neurologist of the Moscow Region, Head of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute (Moscow, Russia)
- Fedin Anatoliy I.**, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, First Vice-Rector – Vice-Rector for academic work, and Head of the Department of Neurology of the Faculty of Post-Graduate Education of the State Budgetary Institution of Higher Education N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- К.Ю. Мухин*
Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики 8
- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, А.Ф. Долинина, С. Моисеева, Ю.В. Вербицкая,
А.С. Петрухин, Г. Клюгер, Х. Хольтхаузен, М. Штаудт*
Эпилепсия, вызванная мутацией гена *PCDH19*: обзор литературы и собственные наблюдения 26
- Е.Л. Дадали, А.А. Шарков, И.В. Шаркова, И.В. Канивец, Ф.А. Коновалов, И.А. Акимова*
Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами:
клинико-генетические характеристики и способы диагностики 33

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева, М.Ю. Бобылова*
Проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические аналоги:
фокус на Топамакс (обзор литературы и описание случая) 42
- К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева*
Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая 52

КНИЖНОЕ ОБОЗРЕНИЕ

- С.К. Евтушенко*
Отзыв на монографию О.А.Пылаевой, К.Ю.Мухина, А.С.Петрухина «Побочные эффекты
антиэпилептической терапии» (М.: ГРАНАТ, 2016. 232 с.) 63

ИНТЕРВЬЮ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

- Интервью с М.Я. Киссиным*
Возможно ли сочетание эпилепсии и шизофрении? Связь между гениальностью и безумием. 65

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

- Тестовый контроль. 68

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- K.Yu. Mukhin*
Focal cortical dysplasias: clinical and electro-neuroimaging characteristics. 8
- K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, A.F. Dolinina, S. Moiseeva, Yu.V. Verbitskaya, A.S. Petrukhin, G. Kluger, H. Holthausen, M. Staudt*
Epilepsy caused by *PCDH19* gene mutation: a review of literature and the authors' observations 26
- E.L. Dadali, A.A. Sharkov, I.V. Sharkova, I.V. Kanivets, F.A. Kononov, I.A. Akimova*
Hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions: clinical and genetic characteristics and diagnostic procedures. 33

CASE REPORTS

- K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva, M.Yu. Bobylova*
The problems associated with switching brand-name antiepileptic drugs to generics: a focus on Topamax: a review of literature and a case report 42
- K.Yu. Mukhin, O.A. Pylaeva*
Use of perampanel in the treatment of epilepsy: a review of literature and a case report 52

BOOK REVIEW

- S.K. Evtushenko*
A review of the monograph "Side effects of anti-epileptic therapy" by O.A. Pylaeva, K.Yu. Mukhin, A.S. Petrukhin (Moscow: GRANAT, 2016. 232 p.) 63

INTERVIEW WITH A SPECIALIST

- Interview with M.Ya. Kissin*
May there be a concurrence of epilepsy and schizophrenia? A link between genius and madness 65

ADVANCED TRAINING

- Test Check. 68

Фокальные кортикальные дисплазии: клиничко-электро-нейровизуализационные характеристики

К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. Одной из основных причин резистентных к терапии фокальных эпилепсий являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД). Этот термин был впервые введен D. Taylor и соавт. в 1971 г. ФКД относится к нарушениям кортикального развития. Среди всех нарушений кортикального развития у детей, прошедших хирургическое лечение в связи с эпилепсией, ФКД составляют 75 %. ФКД – наиболее частая «структурная» причина резистентных форм эпилепсии у детей и наиболее частая причина диагноза «криптогенная фокальная эпилепсия» с резистентным течением приступов.

Автор представляет подробный обзор литературы, посвященной ФКД как причине резистентной эпилепсии, включая классификацию и гистологические особенности ФКД, клинические проявления и прогноз, подходы к медикаментозной терапии и хирургическому лечению.

Ключевые слова: эпилепсия, антиэпилептическая терапия, фокальная эпилепсия, резистентные к лечению эпилепсии, фокальные кортикальные дисплазии, классификация, клинические проявления, прогноз, медикаментозное лечение, хирургическое лечение

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24

FOCAL CORTICAL DYSPLASIAS: CLINICAL AND ELECTRO-NEUROIMAGING CHARACTERISTICS

K. Yu. Mukhin

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;
6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia;

In spite of a notable advance made in epileptology, resistant epilepsies account for approximately 30 % of all forms of epilepsy particularly in patients with focal seizures. One of the main causes of therapy-resistant focal epilepsies is focal cortical dysplasias (FCD). This term was first introduced by D. Taylor et al. in 1971. FCD belongs to abnormal cortical development. Among all abnormalities of cortical development, FCD in surgically treated children amounts to 75 %. FCD is the most common cause of resistant epilepsy in children and the most frequent reason for diagnosing cryptogenic focal epilepsy with intractable seizures.

The author gives a detailed literature review dedicated to FCD as a cause of resistant epilepsy, including the classification and histologic characteristics of FCD, its clinical manifestations and prognosis, and approaches to medical and surgical treatments.

Key words: epilepsy, antiepileptic therapy, focal epilepsy, treatment-resistant epilepsies, focal cortical dysplasias, classification, clinical manifestations, prognosis, medical treatment, surgical treatment

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами [3, 42–44]. К резистентной эпилепсии относят те случаи заболевания, при которых приступы сохраняются после применения 2 одобренных базовых для данной формы эпилепсии в максимально переносимых дозах антиэпилептических препаратов (АЭП) в виде последовательной монотерапии или в комбинации [10, 26, 42–44]. Выделяют объективные и субъективные («псевдорезистентность») причины резистентности приступов к терапии. К объективным причинам относят формы эпилепсии, возникающие у больных с тя-

желым поражением мозга: пороками развития головного мозга, фокальными кортикальными дисплазиями, при наследственно-дегенеративных заболеваниях и др. Субъективные причины многообразны и включают: неправильно установленный диагноз эпилепсии (например, психогенные приступы); неправильный выбор препарата (например, карбамазепин при абсансах и миоклонических приступах); неадекватную возрастную дозу АЭП; невыполнение пациентами назначений врача и др. [5].

Одной из основных причин резистентных к терапии фокальных эпилепсий являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) [1, 2]. Учение о ФКД стало возможным благодаря развитию современных

методов нейровизуализации и гистохимического анализа. Термин «фокальная кортикальная дисплазия» был впервые упомянут D. Taylor и соавт. в 1971 г. для обозначения локальных нарушений кортикального развития (НКР) у описанных ими 10 больных с резистентной эпилепсией [58]. Примечательно, что данный термин впервые прозвучал именно в связи с эпилепсией. Это не случайно: сейчас доказано, что основной причиной развития так называемых криптогенных фокальных эпилепсий являются именно ФКД [12, 34]. По данным К. Watanabe и соавт. (1996), ФКД как причина развития эпилепсии обнаруживается у 3,0–4,3 % больных различными формами эпилепсии [61].

ФКД – разновидность НКР, которые представляют собой широкий диапазон различных изменений в коре головного мозга, возникших в результате патологии процессов внутриутробного развития и являющихся нарушением клеточного формирования кортикальной мантии [55]. НКР бывают локальными и диффузными и могут сочетаться с другими аномалиями головного мозга (мозжечка, базальных ядер, гиппокампа и проч.). Более раннее название – «нарушения нейрональной миграции» – не совсем верно, так как не все НКР являются по своей сути нарушением процессов клеточной миграции [55]. Этиология НКР до конца не известна, но в последние годы находят все большее число патологических генов, ответственных за их развитие [28, 46]. Иммуноцитохимическими маркерами незрелости мозга являются: нейрональный ядерный антиген (маркер дисламации), синаптофизин (маркер синаптогенеза) и кальретинин (маркер ГАМКергической активности (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота), в частности количества и распространения ингибиторных интернейронов в неокортексе) [54].

Термин «легкие нарушения кортикального развития» (лНКР) был впервые введен A. Palmi и соавт. (2004). Данный термин подразумевает наличие большого количества гетеротопированных нейронов, находящихся либо в I слое неокортекса (лНКР I типа), либо в подкорковом белом веществе (лНКР II типа) [53]. Интересно, что гетеротопированные нейроны в I слое неокортекса впервые были описаны H.J. Meencke и D. Janz (1984) под названием «микродисгенезии» не при фокальной, а при первично-генерализованной эпилепсии, в частности юношеской миоклонической эпилепсии (постмортальные исследования мозга) [48]. По мнению H.V. Sarnat и I. Blümcke (2015), гетеротопированные нейроны в белом веществе – частая находка при гистологическом исследовании мозга больных эпилепсией, в то время как кортикальные микродисгенезии (лНКР) встречаются крайне редко и неспецифичны для какой-либо конкретной формы эпилепсии [55].

Таблица 1. Классификация нарушений кортикального развития [8]

Группа I. Нарушения вследствие аномальной пролиферации нейронов и глии или апоптоза	
I.A	Микроцефалия
I.B	Мегалэнцефалии, включая гемимегалэнцефалию
I.C	Кортикальные дисгенезии с аномальной клеточной пролиферацией (фокальные кортикальные дисплазии II типа по классификации ILAE, 2011)
Группа II. Нарушения вследствие аномальной нейрональной миграции	
II.A	Гетеротопии серого вещества
II.B	Лиссэнцефалия
II.C	Подкорковая ленточная гетеротопия (агирия-пахиририя – ленточный спектр)
II.D	«Булыжниковая» мальформация
Группа III. Нарушения вследствие аномалии постмиграционного развития (аномалии корковой организации)	
III.A	Полимикрогирия (билатеральная перисильвиарная; билатеральная парасагиттальная теменно-затылочная; билатеральная перисильвиарная и теменно-затылочная; билатеральная лобная и лобно-теменная; унилатеральная и мультилобарная; ассоциированная с микрохромосомными аномалиями)
III.B	Шизэнцефалия
III.C	Фокальные кортикальные дисплазии (I и III типов по классификации ILAE, 2011)

Современная дополненная классификация НКР представлена A.J. Barkovich и соавт. в 2012 г. [8] (табл. 1). Выделяют НКР в результате аномальной пролиферации нейронов и глии; вследствие нарушения нейрональной миграции и патологии постмиграционного развития (кортикальной организации). Согласно исследованиям R.J. Leventer и соавт. (1999), ожидаемая частота НКР как этиологического фактора резистентных форм эпилепсии у детей составляет 25–40 %; при этом около 75 % больных с НКР страдают эпилепсией [47].

Среди всех НКР у детей, прошедших хирургическое лечение в связи с эпилепсией, ФКД составляют 75 % [15]. Попытка обобщения данных по ФКД наталкивается на большие сложности: многие авторы в своих исследованиях не разделяют ФКД и другие «мальформации кортикального развития». По данным J.V. Alexandre и соавт. (2010), НКР в целом как этиологический фактор эпилепсии составляют 14,7 % среди всех больных эпилепсией, а обобщенная распространенность именно ФКД среди больных эпилепсией – 5–10 % [6]. ФКД – наиболее частая «структурная» причина резистентных форм эпилепсии у детей [30] и наиболее частая причина диагноза «криптогенная

Таблица 2. Гистологические слои неокортекса [12]

Слой	Характеристика
I. Молекулярный	Клеток мало; состоит в основном из горизонтальных волокон восходящих аксонов, в том числе неспецифических афферентных волокон от ядер таламуса, также в этом слое заканчиваются ветви апикальных (верхушечных) дендритов IV слоя коры
II. Наружный зернистый	Состоит из звездчатых и мелких пирамидальных клеток, аксоны которых заканчиваются в III, V и VI слоях, т. е. участвует в соединении различных слоев коры
III. Наружный пирамидный	Этот слой имеет 2 подслоя. Внешний состоит из более мелких клеток, которые осуществляют связь с соседними участками коры; особенно хорошо развит в зрительной коре. Внутренний подслоем содержит более крупные клетки, которые участвуют в образовании комиссуральных связей между 2 полушариями
IV. Внутренний зернистый	Включает клетки зернистые, звездчатые и мелких пирамид. Их апикальные дендриты поднимаются в I слой коры, а базальные (от основания клетки) – в VI слой
V. Ганглиозный (внутренний пирамидный)	Его основу составляют гигантские пирамиды (клетки Беца). Их апикальный дендрит простирается до I слоя, базальные дендриты идут параллельно поверхности коры, а аксоны образуют проекционные пути к базальным ядрам, стволу и спинному мозгу
VI. Полиморфный	В нем присутствуют клетки различной формы, но преимущественно веретенообразные. Их аксоны идут вверх, но в большей мере вниз и образуют ассоциативные и проекционные пути, переходящие в белое вещество головного мозга

Примечание. Клетки различных слоев коры преимущественно расположены перпендикулярно ее поверхности и часто именуется «колонковые модули» – «колонковая организация неокортекса».

фокальная эпилепсия» с резистентным течением приступов [60].

Нарушения при гистологическом исследовании мозга верифицируются в 93 % случаев у больных резистентной эпилепсией, прошедших хирургическое вмешательство [12]. Наиболее частыми гистологическими находками у данной категории пациентов являются: склероз гиппокампа, глионевральные опухоли и ФКД.

ФКД характеризуются триадой гистологических признаков (R. Kuzniecky, 2011) [40]: кортикальной дисламинацией, наличием дисморфических и баллонных клеток. Кроме этого, можно добавить еще 2 признака (I. Blümcke и соавт., 2011 [14]): сглаженность границы между серым и белым веществом с наличием большого количества гетеротопированных (нередко – дисморфичных) нейронов в белом веществе и нарушение миелинизации в прилегающем белом веществе.

Гистологическая характеристика слоев неокортекса представлена в табл. 2 (I. Blümcke, 2013 [12]). Для ФКД I типа характерна дисламинация – нарушение citoархитектоники («слоистости») коры полушарий большого мозга [14]. Согласно современной классификации ФКД I типа характеризуются различными нарушениями ламинации: радиальной (вертикальной) – Ia тип, тангенциальной (горизонтальной) – Ib тип и смешанной – Ic тип (табл. 3). Дисламинация в той или иной степени всегда имеет место при всех вариантах ФКД, но особенно выражена именно при ФКД I типа.

ФКД II типа обусловлена нарушением ламинации (кроме I слоя) в сочетании с наличием дисморфиче-

ских нейронов, которые впервые были описаны L. Crome в 1957 г. [20]. Дисморфические нейроны под микроскопом имеют следующие характеристики (I. Blümcke и соавт., 2011) [14]:

- значительное увеличение клеток;
- большие клеточные ядра;
- аномальное накопление и положение субстанции Ниссля (со смещением к клеточной мембране);
- аномальное накопление нейрофиламентов в цитоплазме.

Диспластические клетки образуют скопления, что приводит к локальному утолщению коры; часть из них может вдаваться в белое вещество. ФКД IIa типа представлена нарушением ламинации и дисморфическими нейронами, а ФКД IIb типа – нарушением ламинации, дисморфическими нейронами и баллонными клетками [12]. Наличие баллонных клеток – отличительная черта ФКД IIb типа. Баллонные клетки встречаются во всех слоях коры (включая I слой) и представлены увеличенными клетками, нередко с наличием нескольких ядер («полинуклеары» с «мостиками» между ними) и опалесцирующей прозрачной цитоплазмой с отсутствием субстанции Ниссля (при окраске гематоксилином и эозином) [12]. Интересно отметить, что баллонные клетки также найдены в кортикальных туберах больных туберозным склерозом. Существовала даже гипотеза, что ФКД IIb типа может являться *formes frustes* туберозного склероза [9].

Среди различных вариантов ФКД наиболее часто встречаются ФКД Ia и IIb типов [13]. ФКД типов Ib, Ic и IIa крайне редки.

Таблица 3. Пересмотренная классификация фокальных кортикальных дисплазий (ILAE, 2011)

ФКД I типа (изолированная)			
Ia тип: ФКД с аномальной радиальной кортикальной ламинацией	Ib тип: ФКД с аномальной тангенциальной кортикальной ламинацией	Ic тип: ФКД с аномальной радиальной и тангенциальной кортикальной ламинацией	
ФКД II типа (изолированная)			
IIa тип: ФКД с дисморфическими нейронами		IIb тип: ФКД с дисморфическими нейронами и баллонными клетками	
ФКД III типа (ассоциированная с основным патологическим субстратом)			
IIIa тип: ФКД в височной доле, ассоциированная с гиппокампальным склерозом	IIIb тип: ФКД дополнительно к глиальной или глионевральной опухоли	IIIc тип: ФКД дополнительно к сосудистой мальформации	IIId тип: ФКД в сочетании с любым другим патологическим субстратом, приобретенным в раннем возрасте (травма, порэнцефалия, энцефалит и проч.)

Примечание. ФКД – фокальные кортикальные дисплазии.

ФКД III типа представляют собой сочетание нарушения кортикальной ламинации с другими локальными патологическими изменениями в головном мозге. Наиболее частый вариант – сочетание кортикальной дисплазии с гиппокампальным склерозом (ФКД IIIa типа) (см. табл. 3).

Незрелые гигантские (дисморфичные) нейроны более epileptогенны, чем баллонные [18]. Возможно, это связано с тем, что баллонные клетки не получают синаптических контактов, в отличие от гигантских клеток, которые окружены гипертрофированной корзинчатой формацией с большим количеством синапсов [49]. По мнению М. Duchowny (2009), ФКД заключают в себе абсолютно патологические нейрональные сети, в которых постоянно циркулируют процессы возбуждения, что приводит к крайне высокому уровню epileptогенеза [21]. Кроме того, было установлено, что у больных ФКД IIb типа нарушено функционирование ГАМКергических систем с незрелостью ГАМК-рецепторов [18]. Из-за формирования совершенно аномальных синаптических связей при ФКД они являются зоной высочайшего epileptогенеза. Диспластические нейроны обладают крайне высоким epileptогенным потенциалом, значительно превышающим, по мнению А. Palmiini и соавт. (1996), потенциал других морфологических субстратов в головном мозге [52]. Это может быть также объяснено снижением ГАМКергических интернейронов в зоне дисплазии с ослаблением «механизмов антиepileптической защиты». В исследовании I. Fegert и соавт. (1992) была обнаружена значительная потеря ГАМКергических «локальных круговых нейронов» в зоне дисплазии по сравнению с другими epileptогенными субстратами [24].

Ранее предполагалось, что в основе образования ФКД лежат механизмы аномальной миграции [29]. Однако, согласно последним данным, механизм образования ФКД более сложный и включает аномальную миграцию, созревание и клеточную смерть в процессе онтогенеза [49]. При этом ФКД II типа обычно возникают на ранних этапах онтогенеза в результате аномальной пролиферации, а ФКД I и III типов образуются на поздних стадиях онтогенеза – в период завершения миграции и постмиграционных расстройств [8]. Р. Krsek и соавт. (2010) отметили, что ФКД I типа (особенно Ia) возникают на поздних стадиях развития и созревания мозга и нередко сочетаются с перинатальным поражением головного мозга, что по современной классификации соответствует дисплазии IIId типа [37].

Гипотеза «недозревшего развития коры» (dysmature cortical development) была впервые представлена С. Cepeda и соавт. в 2006 г. [19]. Она подразумевает возникновение локальных нарушений в коре больших полушарий головного мозга на поздних стадиях развития плода. Это происходит, как правило, в период завершения нейрональной миграции – на 20–24-й неделе гестации [40]. Гистологическое исследование обнаруживает патологические кортикальные слои, состоящие из нейронов, образованных в результате как нарушения радиальной миграции, так и процессов созревания [12]. Нормальная миграция нейробластов в пределах «колонковых модулей» в процессе созревания мозга нарушается, и нейроны не достигают положенных им кортикальных слоев, «застывая» в тех слоях, в которых они быть не должны. По мнению С. Cepeda и соавт. (2006), локальное взаимодействие «недозревших клеток» с нормальными нейронами об-

условливает возникновение резистентных к лечению фокальных эпилептических приступов [19]. Гипотеза нарушения миграции нейронов является на сегодня основной в объяснении возникновения кортикальных дисплазий [12]. Причины, вызывающие нарушение нейрональной миграции, до конца не известны; признается влияние на процессы внутриутробного развития коры как генетических, так и средовых факторов [56]. Таким образом, ФКД имеют мультифакториальный механизм возникновения.

Симптоматика

ФКД могут быть диагностированы только при нейровизуализационном обследовании – магнитно-резонансной томографии (МРТ), а верифицированы – при гистологическом исследовании. При сборе анамнеза, клиническом осмотре и электроэнцефалографическом (ЭЭГ) обследовании пациента ФКД не могут быть диагностированы, но необходимо предположить наличие данной патологии при определенном сочетании патологических признаков.

Эпилепсия – основное проявление ФКД; с меньшим постоянством встречаются различные двигательные и когнитивные нарушения. Эпилепсия диагностирована у 18 из 21 пациента с ФКД (86 %) в наблюдении К. Watanabe и соавт. (1996) [61]. Как правило, ФКД выявляются только после дебюта эпилепсии и «прицельного» нейровизуализационного обследования пациентов. Эпилепсия у больных ФКД обычно дебютирует в дошкольном возрасте, наиболее часто – в первые 2 года жизни. При этом, по данным Р. Krsek и соавт. (2009), у больных ФКД I типа приступы начинаются достоверно раньше, чем при ФКД II типа [38]. Эпилептический статус у больных ФКД развивается в 30 % случаев против 3 % у пациентов с другой этиологией эпилепсии [52].

Специфические клинические симптомы, характерные для ФКД, отсутствуют. Диагноз предполагается по клинико-ЭЭГ-признакам и резистентности приступов к терапии, а устанавливается при проведении МРТ. Эпилепсия при ФКД может начинаться в широком возрастном диапазоне, но чаще в интервале от первых месяцев до 4 лет жизни [32]. Несколько реже приступы дебютируют во 2-й половине 1-го года жизни и на 2-м десятилетии. При ФКД IIb типа возможен широкий возрастной диапазон дебюта приступов: от младенческого до подросткового. Случаи дебюта эпилепсии во взрослом возрасте при ФКД хотя и редки, но не являются казуистическими. R. Kuzniecky (2011) сообщает о пациентах с ФКД, у которых приступы начались после 50 лет [40]. В исследовании А. Palmìni и соавт. (1996) дебют эпилепсии при ФКД у 34 пациентов наблюдался от нескольких недель жизни до 19 лет (средний возраст 5 лет) с примерно равным соотношением по полу [52]. Воз-

раст дебюта эпилепсии у больных ФКД варьировал от 10 дней до 7 лет, причем в половине случаев – до 6 мес [61].

При ФКД могут быть представлены практически все типы приступов. Клиническая семиология приступов отчасти зависит от локализации и типа дисплазии. Однако, особенно у детей и особенно при обширных ФКД I типа, очень часто клиническая семиология приступов и данные ЭЭГ не дают возможности установить более или менее точную локализацию дисплазии. Это может быть обусловлено мгновенным распространением эпилептического разряда с одного участка коры на другой, а также «перебросом» на соседнюю гемисферу. При этом нередко у детей наблюдается симптоматика раздражения, например, дополнительной моторной зоны (короткие асимметричные серийные тонические приступы), а локализация дисплазии по данным МРТ – теменно-затылочная [34].

Характерными приступами у больных ФКД являются: эпилептические спазмы (включая инфантильные спазмы), простые и сложные парциальные, атонические, атипичные абсансы, миоклонические (включая фокальный кортикальный миоклонус), генерализованные тонические, вторично-генерализованные судорожные [34, 61].

Согласно наблюдениям М. Bureau и соавт. (1996), при ФКД можно выделить 3 основных эпилептических «фенотипа»: симптоматическая фокальная эпилепсия, синдром Леннокса–Гастро и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна [16]. Принципиально важно для клиницистов, что фенокопиями эпилепсии при ФКД могут быть такие эпилептические энцефалопатии, как синдромы Веста, Леннокса–Гастро, Доле [34]. Согласно исследованиям G. Capovilla и A. Verotti (2013), среди 33 больных с диагнозом «синдром Леннокса–Гастро» у 6,1 % при МРТ-исследовании были обнаружены кортикальные дисплазии [17]. По мнению авторов, во всех случаях «криптогенных» вариантов синдрома Леннокса–Гастро необходимо проведение высокоразрешающей МРТ в режиме эпилептологического сканирования и генетических исследований, прежде всего хромосомного микроматричного анализа. Возможно возникновение эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом медленного сна [61]. А. Palmìni и соавт. (1996) сообщают о нередком возникновении серийных атонических и атонически-астатических приступов у больных ФКД. Данный тип приступов они описали у больных с вовлечением роландического региона, а также при появлении феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ с «бомбардировкой» лобных долей [52].

Клиническая картина эпилепсии при ФКД I типа более разнообразна (в частности, значительно больше полиморфизм приступов), чем при ФКД II типа. ФКД

I типа нередко бывают мультилобарными. При ФКД I типа преобладают эпилептические спазмы (инфантильные спазмы у младенцев и периодические спазмы у детей и взрослых); фокальные моторные и диалептические приступы; вторично-генерализованные судорожные приступы. При обширных дисплазиях этого типа у детей нередко наблюдаются псевдогенерализованные приступы: атипичные абсансы, эпилептический миоклонус, генерализованные тонические и атонические приступы [34].

При ФКД Ia типа (с радиальной дисламинацией) характерны ранний дебют эпилепсии, ее тяжелое течение с полиморфизмом и высокой частотой приступов (как правило, многократно в день), тяжелая умственная отсталость, непрогрессирующие с рождения двигательные нарушения (церебральный паралич). Типичная локализация данной дисплазии — задние участки коры: задневисочно-теменно-затылочные отделы. При типичной локализации ФКД Ia типа (задний квадрант) характерно распространение эпилептиформной активности кпереди на лобные доли, а также на здоровую гемисферу — феномен вторичной билатеральной синхронизации. В связи с этим именно при данном типе и локализации ФКД в клинической картине наиболее часто преобладают не истинно фокальные, а «псевдогенерализованные» приступы: генерализованные тонические приступы, эпилептические спазмы, атонические и миатонические пароксизмы, а также атипичные абсансы. При этом клинический симптомокомплекс может напоминать синдромы Леннокса—Гасто (тонические приступы, атипичные абсансы, пароксизмы падений) и Доле (миоклонические, миатонические приступы, атипичные абсансы) [32]. У детей раннего возраста возможны очень частое распространение эпилептиформной активности с задних отделов кпереди и постоянный «переброс» на здоровое полушарие, что обуславливает тяжелые когнитивные нарушения и фактически относится к эпилептическим энцефалопатиям.

Ввиду неспецифических изменений на МРТ и катастрофического течения эпилепсии с ранним дебютом (нередко на 1-м году жизни) больным с подозрением на ФКД Ia типа необходимо проводить генетическое тестирование (хромосомный микроматричный анализ, панель «эпилептические энцефалопатии») для исключения генетической патологии и планирования, соответственно, хирургического лечения или терапевтической тактики подбора АЭП. Впрочем, наличие ФКД не исключает генетическую природу заболевания, и наоборот! В подозрительных случаях пациентам рекомендуется проводить как высокоразрешающую МРТ, так и генетическое исследование.

При ФКД Ib типа (с тангенциальной дисламинацией) эпилепсия обычно имеет более поздний дебют (в школьном, подростковом возрасте или даже у взрос-

лых), локализация лобная или височная, течение менее тяжелое. Однако данный тип дисплазии встречается крайне редко.

Среди ФКД II типа резко доминирует IIb тип. По образному выражению Н. Holthausen и соавт. (2012) [32], «ФКД II типа — истинно педиатрическое заболевание». Эпилепсия обычно дебютирует в возрасте 1–5 лет (достоверно позже, чем при ФКД Ia типа), но при больших размерах дисплазии приступы могут начинаться и на 1-м году жизни. В большом исследовании среди 213 больных ФКД II типа дебют эпилепсии во взрослом возрасте (после 18 лет) констатировался только у 10 % [45]. При ФКД II типа преобладают экстратемпоральные приступы, нередко исходящие из лобной коры. Наиболее часто возникают тонические приступы, симметричные или асимметричные, как при пароксизмах, вовлекающих дополнительную моторную зону. Согласно исследованию L. Nobili и соавт. (2009), для больных с ФКД IIb типа характерны «лобная» семиология приступов и приступы, ассоциированные со сном [51].

При ФКД, вовлекающей центральные регионы (сенсомоторная кора), развивается симптомокомплекс эпилепсии Кожевникова (*epilepsia partialis continua*) [41]. Приступы варьируют по частоте, но обычно наблюдается высокая их частота с нередким развитием серийных приступов и даже эпилептического статуса. На возможность развития эпилепсии Кожевникова при ФКД указывают М.С. Walker и S.D. Shorvon (1996) в своей классификации этиологических факторов *epilepsia partialis continua* [59].

Эпилептические спазмы

До 30 % всех случаев инфантильных спазмов имеют в своей этиологии различные кортикальные дисплазии [22]. Среди пациентов Эпилептического центра Vogtareuth 25 % больных с ФКД I типа и 12,5 % с ФКД II типа имели в анамнезе эпилептические спазмы [38].

При ФКД дебюту инфантильных спазмов часто предшествуют другие типы эпилептических приступов. Чаще всего это фокальные приступы по типу «гипомоторных» или «вегетативных»; окулоклонические, миоклонические или тонические. Эти приступы могут быть заметны уже с первых дней жизни ребенка, первых недель или месяцев. При этом инфантильные спазмы обычно присоединяются после 4–6 мес. Нередко таким детям устанавливают диагноз «синдром Отахара с трансформацией в синдром Веста». Необходимо отметить, что сочетание фокальных приступов с инфантильными спазмами — весьма значимый симптомокомплекс при ФКД. По мнению О. Dulac и соавт. (1996), дебют любых эпилептических приступов в возрасте до 3 мес с последующим присоединением инфантильных спазмов — фактор высокой резистентности и крайне неблагоприятного прогноза [22].

При этом наиболее неблагоприятно наличие ФКД, захватывающей затылочные отделы или роландическую область [34].

При ФКД спазмы нередко бывают асимметричными: неравномерное вовлечение конечностей, поворот головы и глаз в сторону, нистагмоидные движения глазных яблок (очаг — контралатерально быстрому компоненту нистагма). Весьма характерным признаком является нарушение поведения (своеобразная аура), возникающее непосредственно перед приступом. Это может быть «замирание», «затихание», «сосредоточение» ребенка — как будто прислушивается к своим ощущениям, или улыбка, смех; реже — внезапное беспокойство, плач, испуг. Не исключено, что в ряде случаев это реакция детей на появление зрительных галлюцинаций (зрительные ауры). Некоторые дети прикрывают лицо рукой, желая избавиться от неприятных зрительных ощущений (рис. 1). Это особенно характерно при возникновении очагов в задних отделах коры. Частое вовлечение затылочной коры в эпилептогенез при инфантильных спазмах может быть обусловлено более ранним ее созреванием по сравнению с передними отделами мозга [22]. При этом постоянная бомбардировка эпилептиформной активностью передних отделов (из затылочных долей) возникает еще до периода завершения созревания лобной коры, что может лежать в основе тяжелых когнитивных нарушений у данной группы детей, в том числе и формирования «органического аутизма».

Периодические спазмы

Данный тип приступов впервые был описан G. Gobbi и соавт. в 1987 г. Это особый тип эпилептических приступов, возникающий у детей после 1 года жизни и продолжающийся многие годы без существенных изменений. Периодические спазмы возникают

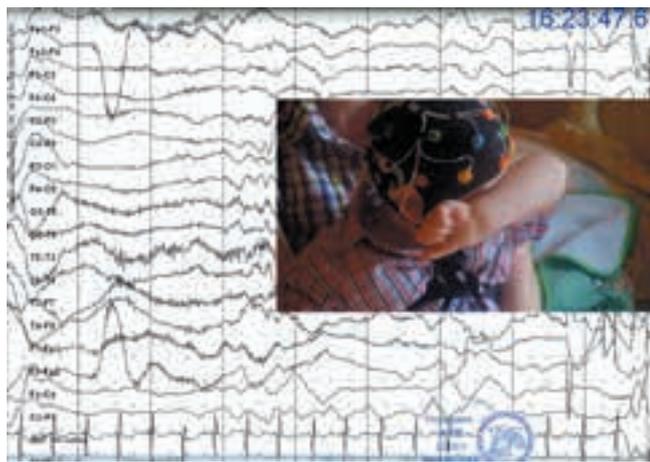


Рис. 1. Пациент К.Е., 2 года. Фокальная кортикальная дисплазия правой затылочно-теменно-задневисочной области. У пациента предполагается наличие зрительных галлюцинаций: поднимает руку к глазам, «защищаясь» от зрительных ощущений

серийно, причем каждой серии предшествуют фокальные приступы с нарушением сознания или поведения пациентов. Данный тип эпилептических приступов жестко коррелирует со структурными изменениями в мозге, главными из которых являются ФКД. ФКД была верифицирована у 14 (34 %) из 41 пациента с периодическими спазмами [27]. G. Gobbi и соавт. (1996) среди 28 больных с эпилептическими спазмами и дебютом приступов после 1 года жизни выявили 8 пациентов (5 мужского и 3 женского пола, средний возраст 12 лет 9 мес), у которых этиологией эпилепсии была ФКД. В этой группе эпилептические приступы дебютировали в возрасте от 3 мес до 8 лет (в среднем — 2 года 9 мес). Важно, что периодические спазмы появлялись всегда позже других типов приступов: в интервале от 1 года 5 мес до 9 лет (в среднем — 5 лет 4 мес) после возникновения первых приступов. Обычно первым типом приступов были различные фокальные пароксизмы. Следует отметить, что периодические спазмы сохранялись неизменными в течение всего периода наблюдения (максимальный катамнез — 12 лет), в то время как другие типы приступов исчезали, возникали вновь или модифицировались. У данной категории больных кроме спазмов наблюдались: фокальные версивные, тонические, гемиклонические, сложные парциальные, вторично-генерализованные судорожные приступы и атипичные абсансы [27].

Клиническая картина периодических спазмов характеризуется серийными приступами с коротким напряжением аксиальной мускулатуры: кивок, наклон туловища, приподнимание и разведение рук. У большинства пациентов отмечается некоторая асимметрия спазмов или отчетливые фокальные признаки: поворот глаз и головы в сторону, одностороннее напряжение лицевой мускулатуры. Фокальные приступы обычно предшествуют серии спазмов, однако могут возникать между приступами в серии или по окончании серии [27]. Сознание во время серии спазмов нарушено в большинстве случаев. В исследовании G. Gobbi и соавт. (1996) продолжительность серии периодических спазмов варьировала от 3 до 30 мин, составляя в среднем 12 мин. Во всех случаях, за исключением одного, у пациентов наблюдалось более 1 серии в сутки. Спазмы возникали преимущественно в бодрствовании или при засыпании/пробуждении [27].

Авторы предположили, что периодические спазмы — особый тип приступов, возникающий в рамках симптоматической фокальной/мультифокальной эпилепсии. Причем в отличие от синдрома Веста, при котором каждый спазм в серии — отдельный приступ, при периодических спазмах сама серия представляет собой единый сложный приступ, который авторы считают фокальным со вторичной генерализацией (!), что является дискуссионным [27].

Неврологический статус

ФКД могут клинически проявляться двигательными и когнитивными нарушениями. Однако следует иметь в виду, что у многих пациентов с ФКД какие-либо неврологические нарушения отсутствуют! В одном из первых исследований R. Guerrini и соавт. (1996) из 6 больных ФКД выявили неврологические нарушения только у 2: врожденный гемипарез и умственную отсталость [29].

P. Giovanardi Rossi и соавт. (1996) изучили неврологические нарушения у 12 больных ФКД со средним возрастом дебюта эпилептических приступов 2 года 8 мес. Очаговые неврологические нарушения включали: пирамидную недостаточность (4 пациента), гемипарез (6 пациентов) и мышечную гипотонию (3 пациента). У 10 (83 %) из 12 больных была констатирована задержка психомоторного развития на 1-м году жизни, в большинстве случаев — легкая и умеренная. При оценке интеллекта уже в возрасте 6 лет умственная отсталость была выявлена у этих же 10 больных: тяжелая — у 5, умеренная — у 3, легкая — у 2. Таким образом, за 5 лет течения заболевания выраженность интеллектуальных нарушений у большинства пациентов выросла. Лишь в 2 (17 %) случаях формально интеллект был сохранен, но наблюдались поведенческие нарушения, снижающие способность к обучению. У всех 12 больных было проведено психологическое тестирование, осмотр и беседа с родителями в целях выявления поведенческих нарушений. Различные расстройства поведения были выявлены в 83 % случаев с преобладанием гиперактивности, нарушения внимания и реакций протеста. Также у 83 % больных ФКД были установлены речевые нарушения (как экспрессивной речи, так и ее понимания), расстройство письма и чтения [25].

Нарушения когнитивных функций у больных ФКД с наличием инфантильных спазмов обусловлены, с одной стороны, структурным дефектом, а с другой — персистенцией гипсаритмии на ЭЭГ (последнее может быть более значимо!). У большинства пациентов с ФКД и инфантильными спазмами отсутствуют двигательные нарушения. При поражении затылочных отделов возникают зрительная агнозия и аутистическое поведение [50]. При поражении лобных отделов может наблюдаться наличие разнообразных стереотипий с отсутствием интереса к окружающему миру [22].

Факторами риска когнитивных нарушений при ФКД являются возраст дебюта эпилепсии до 2 лет и большая продолжительность заболевания. Дебют эпилептических приступов на 1-м году жизни — основной прогностически неблагоприятный фактор развития тяжелых когнитивных нарушений, особенно при наличии инфантильных спазмов и гипсаритмии [33]. Также неблагоприятным прогностическим фак-

тором развития тяжелых когнитивных нарушений у больных ФКД является «бомбардировка» здоровой гемисферы эпилептиформной активностью, исходящей из пораженного полушария, — феномен вторичной билатеральной синхронизации [33]. У больных с ФКД I типа риск развития умственной отсталости существенно выше, чем при ФКД II типа. P. Krsek и соавт. (2009) показали, что у больных с ФКД I типа достоверно чаще встречается в анамнезе перинатальная патология, а также различные нарушения течения беременности и родов у матерей. Из 27 детей с ФКД I типа, оперированных в Фохтеройде, ни один ребенок до операции не имел нормального IQ, а более чем у половины детей IQ был ниже 35! Важно отметить, что выраженные когнитивные и поведенческие расстройства у больных ФКД I типа (включая аутистическое поведение) не имеют тенденции к существенному улучшению после хирургического лечения, даже в случае достижения полной ремиссии приступов [33, 38]. Вместе с тем раннее (на 1-м году жизни) оперативное вмешательство во многих случаях позволяет существенно снизить риск выраженной умственной отсталости и нарушений поведения у пациентов. Так, по данным UCLA (Университет Калифорнии, Лос-Анджелес, США), у детей с различными типами ФКД и тяжелой эпилепсией с ранним дебютом, прошедших хирургическое лечение на первом году жизни, более чем в половине случаев IQ был выше 50 (Nemb и соавт., 2010).

Клиническая картина эпилепсии при ФКД I типа (особенно — Ia) соответствует эпилептической энцефалопатии. Во многом тяжелые когнитивные нарушения обусловлены высоким индексом эпилептиформной активности с постоянным ее «перебросом» с больной гемисферы на здоровую (феномен вторичной билатеральной синхронизации), что может происходить бесчисленное число раз за время продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга [32].

Электроэнцефалографические изменения

Диагностика ФКД, кроме клинических и нейровизуализационных данных, включает анализ результатов ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга, а прехирургическая диагностика, как правило, — обязательное применение инвазивных методов ЭЭГ. У большинства пациентов с ФКД I типа возникает необходимость применения инвазивных электродов для более четкой локализации зоны дисплазии, которую зачастую очень сложно определить по данным МРТ. Большинство авторов подчеркивают, что далеко не всегда интериктальная эпилептиформная активность на ЭЭГ точно соответствует зоне дисплазии по данным МРТ [15, 40].

При ФКД IIb типа наблюдаются высокоспецифичные изменения на ЭЭГ. Именно для данного типа дисплазии характерны продолженные эпилептиформ-

ные разряды, которые возникают регионально [21]. Специфические нарушения ЭЭГ при ФКД называют по-разному: иктальноподобный паттерн [52], продолженный эпилептиформный разряд (Gambardella и соавт., 1996), полиспайковые щетки (Tassi и соавт., 2012) [57], частые эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления (frequent epileptiform discharges on irregular slow, FEDOIS) [35]. Во всех случаях речь идет о повторяющихся региональных быстрых спайках и высокоамплитудных комплексах пик–волна, которые чередуются с периодами уплощения биоэлектрической активности [34]. В фазу REM-сна эпилептиформная активность значительно уменьшается или исчезает полностью. Данный тип эпилептиформной активности (нам больше импонирует точное название FEDOIS) высокоспецифичен для ФКД Ib типа (рис. 2). В фазу медленного сна наблюдается нарастание эпилептиформной активности, увеличение ее амплитуды и распространение на соседние регионы (рис. 3). Мы встречали данный паттерн на ЭЭГ у пациентов даже с отсутствием эпилептических приступов и обнаружением ФКД при МРТ-исследовании. Однако, по мнению L. Tassi и соавт. (2010), только иктальная активность может с высокой вероятностью указывать на локализацию дисплазии [57].

ФКД основания борозды маленьких размеров могут не давать никаких электрографических признаков на поверхностной ЭЭГ [55].

ФКД – зона постоянного эпилептогенеза. A. Palmìni и соавт. (1996) обследовали 34 пациента с эпилепсией, вызванной ФКД, сравнивая их с группой больных симптоматической эпилепсией другой этиологии. Изучали биоэлектрическую активность головного мозга при ЭЭГ и электрокортикографии.

Основной ЭЭГ-паттерн – постоянная региональная активность, состоящая из быстрых ритмичных спайков или острых волн относительно низкой амплитуды. Данные изменения на ЭЭГ авторы назвали «*продолженные эпилептогенные разряды*» [52]. При электрокортикографии авторы выделили 3 типа нарушений, характерных для пациентов с ФКД: повторяющиеся ЭЭГ-паттерны приступов; повторяющиеся вспышки эпилептиформных разрядов; продолженные ритмичные спайки.

Принципиально важно, что совпадение локализации продолженной региональной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ и электрокортикографии было выявлено у 80 % обследованных больных ФКД. При сопоставлении локализации продолженной региональной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ и электрокортикографии с локализацией дисплазии по данным МРТ соответствие было выявлено в большинстве случаев! Однако у большинства пациентов по результатам гистологического анализа дисплазия распространялась несколько шире, чем зона, определенная по результатам нейрофизиологического и нейровизуализационного обследования. Таким образом, по мнению A. Palmìni и соавт. (1996) (в отличие от других исследований), продолженная региональная эпилептиформная активность в интериктальном периоде является важнейшим признаком ФКД и достаточно четко указывает на ее локализацию. Авторы также установили, что данный ЭЭГ-паттерн высокоспецифичен именно для ФКД [52]. Согласно наблюдениям A. Palmìni и соавт. (1996), продолженная региональная эпилептиформная активность регистрировалась только в группе больных ФКД, за исключением единственного

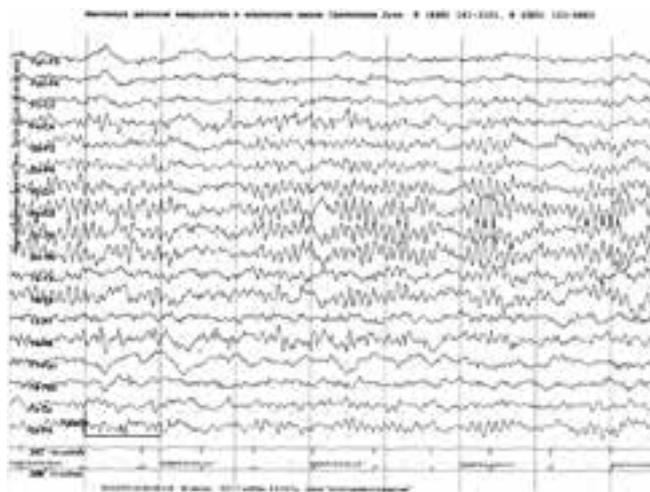


Рис. 2. Пациент С.И., 13 лет. Фокальная кортикальная дисплазия Ib типа правой лобной области. Электроэнцефалография, бодрствование: продолженная активность типа FEDOIS (частые эпилептиформные разряды на фоне нерегулярного замедления), преимущественно в правой лобной области



Рис. 3. Пациентка С.Т., 15 лет. Фокальная кортикальная дисплазия Ib типа левой лобной области. Электроэнцефалография, сон: продолженная высокоамплитудная активность острая–медленная волна в левой лобной области в сочетании с диффузными быстроволновыми разрядами

случая иной этиологии: 26-летняя женщина, больная энцефалитом Кожевникова–Расмуссена.

Что же касается результатов МРТ, то полное соответствие локализации дисплазии по данным нейровизуализации и электрофизиологии наблюдалось у 82 % больных. В остальных случаях границы дисплазии по данным МРТ были более обширными, чем показывали результаты ЭЭГ-исследования.

В отличие от ФКД II типа, ФКД I типа не имеют специфических изменений на ЭЭГ. При ФКД I типа достоверно чаще наблюдается замедление основной активности фоновой записи, а также периодическое неритмическое или продолженное региональное замедление. При данном типе дисплазии патологические неэпилептиформные паттерны обычно более выражены и чаще встречаются, чем эпилептиформная активность, и могут иметь большее диагностическое значение. Речь идет о 3 основных патологических проявлениях на ЭЭГ [32]:

- 1) периодическое (редко – постоянное) неритмическое замедление в зоне дисплазии (рис. 4);
- 2) редукция физиологической бета-активности на стороне дисплазии;
- 3) редукция физиологических паттернов сна на стороне дисплазии (обычно – сонных веретен).

По мнению P. Ktsek и соавт. (2009), характерных ЭЭГ-паттернов для больных ФКД I типа не существует [38]. Вместе с тем авторы также выделяют 3 основных ЭЭГ-проявления данной дисплазии:

- 1) периодическое неритмическое замедление, чаще в височных/задневисочных отведениях;
- 2) асимметрия основной активности фона;
- 3) феномен вторичной билатеральной синхронизации.

Эпилептиформная пик-волновая активность не всегда регистрируется со скальпа у больных ФКД



Рис. 4. Пациентка Л.П., 7 лет. Фокальная кортикальная дисплазия Ia типа правой височно-теменно-затылочной области. Электроэнцефалография, бодрствование: высокоамплитудное продолженное замедление по правым височным отведениям с распространением на теменные и затылочные отделы. В структуре замедления регистрируются отдельные комплексы острая – очень медленная волна

I типа. Она может быть представлена редкими низкоамплитудными острыми волнами и комплексами острая–медленная волна как в бодрствовании, так и во сне. Однако у детей раннего возраста при высокой частоте и полиморфизме приступов (включая «псевдогенерализованные» приступы) эпилептиформная активность может быть очень выраженной, высокоамплитудной и крайне высокого индекса. В этом случае характерно появление мультирегиональной пик- и полипик-волновой активности в сочетании с диффузными разрядами со значительным нарастанием во время сна. «Переброс» эпилептиформной активности с больной гемисферы на здоровую (феномен вторичной билатеральной синхронизации) может происходить бесчисленное количество раз за время продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга, что нередко обуславливает развитие тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений у детей [32].

При наличии мультирегиональной и диффузной эпилептиформной активности высокого индекса у больных ФКД I типа для более точной локализации очага рекомендуется проводить исследование по системе «10–10» и с применением референтного экстракраниального электрода (например, с плеч). Появление эпилептиформной активности (спайки, острые волны, комплексы пик–волна) в передних отведениях при ФКД I типа далеко не всегда свидетельствует о патологических изменениях в лобной коре: нередко наблюдается распространение эпилептиформной активности из задних отделов кпереди («ирритативные спайки») [32]. Также нередко встречается распространение эпилептиформной активности из задних отделов патологической гемисферы в задние отделы здорового полушария, что, как правило, не свидетельствует о биокципитальном поражении по данным МРТ [34]. Однако по данным поверхностной ЭЭГ у больных именно ФКД I типа установить границы дисплазии в большинстве случаев невозможно. Длительный прехирургический видео-ЭЭГ-мониторинг, выполненный по системе «10–10», с обязательной регистрацией приступов, может повысить информативность относительно локализации, однако строго обязательным условием является корреляция с клиническими данными и результатами МРТ (клинико-электро-анатомическая корреляция) [38].

При периодических спазмах основная активность фона у подавляющего большинства пациентов сохранена. ЭЭГ характеризуется региональной или мультирегиональной пик-волновой активностью, а также отмечаются региональное замедление и короткие разряды диффузных высокоамплитудных медленных волн [27]. Во сне данная активность нарастает и нередко становится диффузной. Отмечаются пробеги диффузной высокоамплитудной быстрой активности и у части пациентов – диффузные медленные ком-

плексы острая—медленная волна (при сочетании спазмов с атипичными абсансами) [27]. Следует иметь в виду, что у пациентов с наличием гипсаритмии на ЭЭГ региональная акцентуация гипсаритмии редко коррелирует с локализацией ФКД; обычно наблюдаются диффузные изменения на ЭЭГ [16].

Приступная ЭЭГ у больных ФКД зависит от характера эпилептических приступов. Наиболее характерным типом приступов для ФКД (особенно I типа) являются *периодические спазмы*. Обычно ЭЭГ спазма проявляется разрядом диффузных высокоамплитудных медленных волн с последующим падением амплитуды фона [22]. При периодических спазмах ЭЭГ-паттерну спазма может предшествовать региональная эпилептиформная активность. Согласно исследованиям G. Gobbi и соавт. (1996) полиграфическая запись приступа периодического спазма регистрирует тоническое напряжение мышц продолжительностью 1,0–2,5 с (в среднем 1,6 с). У 1 пациента тонические спазмы сочетались с эпизодами мышечной атонии продолжительностью 1–2 с. Иктальная ЭЭГ характеризовалась появлением диффузного разряда высокоамплитудных дельта-волн с наложением на них коротких пробега низкоамплитудной быстрой активности. Амплитуда медленных волн может нарастать по мере продолжения серии спазмов. У части пациентов отмечалась выраженная асимметрия медленных волн во время серии спазмов, а также предшествующая приступам региональная эпилептиформная или медленноволновая активность [27].

Нейровизуализация

ФКД диагностируются при нейровизуализационном исследовании, а верифицируются при гистологическом исследовании. Среди методов нейровизуализации абсолютный приоритет имеет магнитно-резонансная визуализация в режиме «анатомического сканирования» [32]. Для диагностики ФКД необходимо высокоразрешающее МРТ-исследование по эпилептологической программе с интерпретацией опытным нейрорадиологом, знакомым с данной проблемой. Высокорастворимая МРТ подразумевает обязательное проведение исследования под наркозом (!) для исключения даже минимальных артефактов от движения пациента, тем более ребенка. При «нормальном» результате МРТ, но типичной электроклинической картине ФКД может понадобиться «еще раз внимательно взглянуть» на снимки и диск [32]!

ФКД имеют вполне определенные нейровизуализационные признаки на МРТ, однако далеко не всегда они очевидны. Существуют 3 основных нейрорадиологических признака ФКД: локальное утолщение коры, сглаженность границы (серо-белая интердигитация) между серым и белым веществом и подкорковым белым веществом и локальное усиление сигнала в T2WI и FLAIR от серого вещества [15, 32, 38, 40].

R. Guerrini и E. Parrini (2012) описывают при ФКД следующие признаки на МРТ: аномальное распространение и глубину кортикальных борозд, локальное утолщение коры, сглаженность границ между серым и белым веществом, вариабельность интенсивности сигнала. Диспластические изменения при ФКД могут ограничиваться пределами извилины, части доли, целой доли или быть мультилобарными [30].

Нейровизуализационные признаки отличаются при различных типах ФКД, однако далеко не всегда удается четко предположить тот или иной тип дисплазии на основании анализа данных МРТ. При ФКД I типа основная архитектура пораженного участка коры сохранна и выявляются 2 основных признака: локальная редукция объема белого вещества и небольшое повышение сигнала от белого вещества в T2WI и FLAIR (рис. 5). Именно при ФКД I типа при анализе МРТ бывает самое большое количество расхождений по заключению, а также «ложноположительных» и «ложноотрицательных» заключений. Несколько лучше верифицируется на МРТ ФКД I типа, локализованная в полюсе височной доли, в сочетании с мезиальным височным склерозом, однако по современной классификации такие дисплазии относятся уже к IIIa типу [14]. При гистологическом исследовании верифицируется сочетание склерозированной ткани с диспластической.

Нейрорадиологическая верификация ФКД I типа, по данным постоперативной гистологии, составляет от 20 до 80 %, что существенно ниже верификации ФКД II типа на МРТ [38]. При этом ФКД Ia типа — самая частая гистологическая находка при негативных результатах МРТ-исследования. ФКД I типа нередко остается нераспознанной на МРТ, и диагноз «криптогенная фокальная эпилепсия с резистентным течением» сохраняется у пациентов на долгое время. ФКД I типа часто бывают мультилобарными. Следует иметь

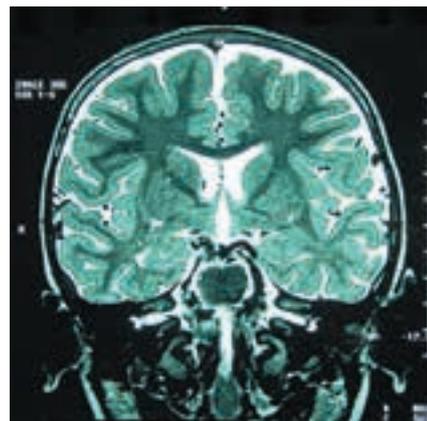


Рис. 5. Пациент Ф.М., 2 года. Фокальная кортикальная дисплазия Ia типа, затылочно-теменно-задневисочная слева (T2WI). Усиление сигнала от белого вещества; уменьшение объема белого вещества; отсутствие нарушения архитектуры коры в этой области

в виду, что определение точной границы ФКД I типа по МРТ и поверхностной (скальповой) ЭЭГ практически невозможно.

При дебюте эпилепсии у детей старшего возраста и взрослых ФКД I типа, как правило, локализируются исключительно в височной доле. А вот при начале эпилепсии в первые 2 года жизни, с тяжелым течением и полиморфизмом приступов, ФКД I типа обычно локализируются экстратемпорально: в типичных случаях это весь задний квадрант головного мозга, но нередко вовлечены центральная извилина и лобная кора [38]. Однако, согласно исследованиям Н. Holthausen и соавт. (2014) [34], среди пациентов с ФКД Ia типа в Эпилептическом центре Vogtareuth ни в одном случае не было локализации данной дисплазии изолированно в передних или задних отделах мозга без вовлечения височной доли! Нередко также вся пораженная гемисфера выглядит «истонченной» и меньшей по размеру; однако это не атрофия, а дисплазия [32, 38]. При ФКД I типа нет утолщения коры и «трансмантийного признака», а также нет отчетливой сглаженности «серо-белой границы», как при ФКД II типа. По данным Н. Holthausen и соавт. (2014) [34], возможны следующие локализации ФКД I типа: височная, затылочно-височная, весь задний квадрант, субгемисферная, гемисферная.

У больных ФКД II типа МРТ выявляет структурное нарушение в 80–100 % случаев [38]. Наибольший процент обнаружения при нейровизуализации имеет ФКД IIb типа; данный тип дисплазии проявляется на МРТ следующими признаками:

- аномальным строением извилин;
- локальным усилением сигнала (наиболее значимым во FLAIR и T2WI);
- ступенчатостью границы между серым и белым веществом;
- наличием «клиновидного хвоста», уходящего радиально к желудочку («трансмантийный признак») [32].

Для ФКД IIb типа весьма характерен «трансмантийный признак» на МРТ (рис. 6). В T2WI наблюдается повышение сигнала в виде продолговатой ленты, идущей радиально с поверхности коры по направлению к боковому желудочку [40]. Трансмантийная дисплазия впервые была описана А.А. Баркович и соавт. в 1997 г. Данная дисплазия не является самостоятельным вариантом, а характерна для ФКД IIb типа. При этом правильнее говорить не о трансмантийной дисплазии как таковой, а о «трансмантийном признаке» на МРТ, который высокоспецифичен именно для ФКД IIb типа [34].

ФКД IIa типа визуализируется значительно хуже, чем IIb типа; но и встречается значительно реже. МРТ-признаки ФКД IIa типа не столь впечатляющие, и данный тип дисплазии нередко пропускается радио-

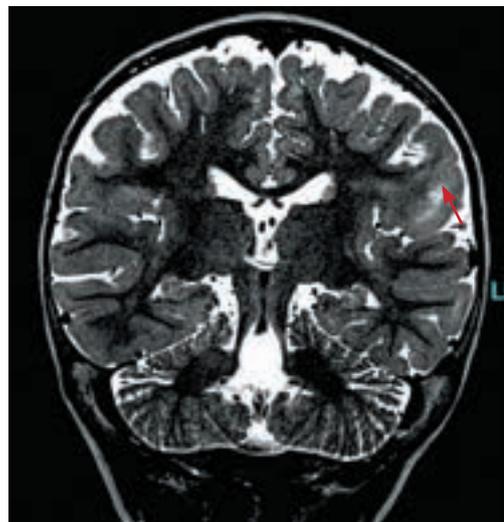


Рис. 6. Фокальная кортикальная дисплазия IIb типа левой лобной области (T2WI) (Schon Klinik, Epilepsy Centrum Vogtareuth, Bavaria). Повышение сигнала от основания борозды с отчетливым «трансмантийным признаком» к переднему рогу бокового желудочка

логами, не имеющими достаточного опыта в верификации дисплазий. Единственным нейрорадиологическим признаком ФКД IIa типа может быть локальное усиление сигнала в T2WI и FLAIR.

В тех случаях, когда клинические и ЭЭГ-данные подразумевают наличие у пациента ФКД, а МРТ демонстрирует негативные результаты, рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии во время приступа [39]. Однако тщательные исследования последних лет показали, что данные методы являются лишь дополнением к «структурной МРТ» и в немалой части случаев обнаруживают дискордантность с клиническими данными и результатами ЭЭГ [34, 39].

ФКД дна борозды – один из наиболее частых вариантов дисплазий. Они могут быть минимальных размеров и с трудом визуализируются на МРТ. Данные ФКД обладают высочайшей эпилептогенностью, однако результаты хирургического лечения пациентов с этим типом дисплазии отличаются очень высокой результативностью ввиду ее четкой локализации. На МРТ дисплазия дна борозды выглядит как конусовидное образование, направленное к эпендимальной поверхности [31]. Выявляются нечеткость границы между серым и белым веществом в области дна борозды и незначительное повышение сигнала в T2WI от серого и прилегающего белого вещества; крупных мальформаций и извилин при этом не наблюдается. Для диагностики данной дисплазии необходима высокоразрешающая МРТ с четким соблюдением условия обездвиженности пациента.

У некоторых пациентов дополнительным нейрорадиологическим признаком ФКД служит локальное

расширение субарахноидального пространства («кортикальная ямка») в области дисплазии [7, 40].

Следует иметь в виду, что визуализация структурных нарушений мозга у детей, и прежде всего ФКД, может быть очень сложной в так называемый период «неблагоприятного временного окна» – возраст между 6 и 16 мес (интенсивное начало и завершение процессов миелинизации) [23]. При этом дисплазия, обнаруженная на МРТ в возрасте до 6 мес, может быть «потеряна» при исследовании в 1 год, а затем вновь обнаружена после возраста ребенка 1,5 года. В этом возрасте единственным МРТ-признаком ФКД I типа может быть уменьшение в объеме белого вещества. У новорожденных и младенцев до 2 лет ФКД и «трансмантийный признак» выглядят обычно гиперинтенсивными в T1WI и гипоинтенсивными в T2WI [7].

В целом среди различных дисплазий чаще всего на МРТ визуализируется ФКД IIb типа и реже всего – ФКД I типа. Причины редкой диагностики ФКД I типа на МРТ: невыраженные радиологические признаки, малое знакомство врачей с данной патологией, неудовлетворительный протокол исследования, двигательные артефакты при отсутствии медикаментозной обездвиженности пациента [34].

I. Janota (1992) обследовал 35 пациентов с ФКД (без уточнения их характера), прошедших хирургическое лечение с последующим гистологическим исследованием на предмет локализации ФКД. Лобная локализация констатировалась в большинстве случаев – у 20 пациентов, височная – у 7, теменная – у 5, затылочная – у 2 и мультилобарная – у 1 [36].

Лечение и прогноз

Медикаментозное лечение

Эпилептические приступы при ФКД резистентны к терапии в подавляющем большинстве случаев. Лечение осуществляется по характеру приступов. Учитываются также вопросы безопасности и переносимости терапии. При этом если первый базовый АЭП неэффективен в лечении приступов у больных ФКД, то вероятность добиться существенного улучшения при последующей терапии минимальна (в отличие, например, от полимикрoгрии) [32].

При эпилептических спазмах у детей младенческого возраста рекомендуется начинать лечение с вигабатрина или кортикостероидов; при фокальных приступах – с карбамазепина; при псевдогенерализованных – с вальпроата (Депакин Хроносфера) (К.Ю. Мухин и соавт., 2014) [4, 5]. При эпилептических спазмах (включая периодические спазмы) у больных ФКД стероиды могут работать хуже, чем вигабатрин. При этом предпочтительнее использовать вигабатрин в высоких дозах в комбинированной терапии, обычно с вальпроатом (Депакин) [18]. Н. Holthausen и соавт. (2012) при частых приступах

и высоком индексе эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных ФКД I типа рекомендуют применение фенитоина и вигабатрина [32]. Поскольку у больных ФКД IIb типа нарушено функционирование ГАМКергических систем с незрелостью ГАМК-рецепторов, то предпочтительнее применение АЭП, обладающих множественным механизмом действия [18].

У 5 из 15 пациентов с ФКД удалось добиться ремиссии приступов продолжительностью более 1 года, однако почти у всех пациентов приступы затем рецидивировали после 2–11 (!) лет ремиссии [61]. У больных ФКД IIb типа (особенно небольших размеров) частота приступов может быть весьма редкой, и даже могут наступать спонтанные ремиссии (клинические, реже – клинико-ЭЭГ) [32]. Однако в подавляющем большинстве случаев наступает рецидив приступов, спонтанно или при попытке снижения дозы АЭП.

В связи с тем, что при неэффективности первого базового АЭП в лечении приступов у больных ФКД, вероятность добиться существенного улучшения при последующей терапии минимальна, особое значение имеет выбор первого АЭП, особенно в тех случаях, когда предполагается симптоматическая фокальная эпилепсия и причина заболевания неизвестна. В недавно опубликованном исследовании А. Bertsche и соавт. (2014) представлены данные по эффективности инициальной монотерапии у детей и подростков с эпилепсией (в возрасте от 5 мес до 16,9 года). Авторы проанализировали истории болезни пациентов, которым в качестве инициальной монотерапии был назначен леветирацетам, вальпроат или окскарбазепин в период между 2007 и 2011 г. Авторы регистрировали долю пациентов с недостаточной эффективностью или непереносимыми побочными эффектами инициальной монотерапии. Недостаточная эффективность или плохая переносимость зарегистрирована у 29 (48 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, и у 18 (37 %) из 49 пациентов, получавших вальпроат (для лечения фокальных или генерализованных эпилепсий). Неэффективность инициальной монотерапии зарегистрирована у 25 (41 %) из 61 пациента, получавшего леветирацетам, и только у 11 (22 %) из 49 получающих вальпроат ($p \leq 0,05$). Замена терапии в связи с побочными эффектами проведена у 4 (7 %) из 61 пациента в группе леветирацетама и у 7 (14 %) из 49 пациентов в группе вальпроата. В лечении фокальных эпилепсий инициальная монотерапия была недостаточно эффективна у 21 (50 %) из 42 пациентов, принимавших леветирацетам. Изменение препарата для монотерапии было вызвано недостаточной эффективностью терапии у 17 (40 %) из 42 пациентов, получавших леветирацетам. Побочные эффекты, приводящие к отмене терапии, были зарегистрированы у 4 (10 %) из 42 пациентов в группе леветирацетама и у 4 (12 %) из 34 пациентов в груп-

пе окскарбазепина. Таким образом, авторы обнаружили статистически значимые различия по эффективности инициальной монотерапии АЭП. Леветирацетам значительно чаще был неэффективен в инициальной монотерапии, чем вальпроат [11].

На базе Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (Москва) было проведено исследование сравнительной эффективности и переносимости монотерапии Депакином Хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепином (трилептал) при симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсии. Данное ретроспективное исследование представляет собой случайную выборку пациентов по базе данных Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (около 3000 пациентов детского возраста, больных эпилепсией) и проведено в период с 1 декабря 2013 г. по 1 сентября 2014 г. В исследование был включен 131 пациент в возрасте от 1 года до 18 лет с симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсией, получающие лечение одним из исследуемых препаратов: монотерапия Депакином Хроносфера – 56 пациентов; монотерапия препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия – 55 пациентов; монотерапия окскарбазепином – 20 пациентов. Проведенное исследование продемонстрировало, что показатели эффективности Депакина Хроносфера и пролонгированного карбамазепина при симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсии были близкими, однако у карбамазепина был максимальный процент аггравации приступов. Препараты показали примерно одинаковую переносимость, однако отмена препаратов из-за побочных эффектов была самой редкой у Депакина и достоверно чаще у карбамазепина и окскарбазепина. Депакин продемонстрировал наилучшие результаты по блокированию патологической активности на ЭЭГ, а карбамазепин – наихудшие. В этой связи полная клинико-ЭЭГ-ремиссия (12 мес и более) была достигнута при лечении Депакином Хроносфера в 21,5 % случаев, а карбамазепином – всего в 11 %. Удержание на терапии в течение 12 мес было примерно одинаково высоким у всех препаратов [4].

Хирургическое лечение

Большинство специализированных центров по хирургии эпилепсии считает необходимым проводить прехирургическую диагностику и оперативное вмешательство у больных ФКД II типа, при неэффективности первого базового АЭП и уже точно при отсутствии результата от 2 базовых АЭП, применяемых последовательно или в комбинации в максимально переносимых дозах [45].

В целом у 50–60 % больных ФКД после хирургического вмешательства эпилептические приступы прекращаются; причем исходы по приступам не зависят

от возраста оперированных пациентов, одинаковы у детей и взрослых [45]. Исходы оперативного вмешательства существенно хуже у больных ФКД I типа, чем ФКД II типа: 50 % и меньше достижение ремиссии после операции в 1-й категории пациентов и 70–90 % – во 2-й [38, 45, 57]. Наилучшие результаты хирургического лечения – однозначно у больных с ФКД IIb типа. Исходы операции при ФКД I типа во многом зависят от объема резекции. При выполнении фокальных кортикальных или мультилобарных резекций ремиссия приступов наступает лишь у 21 % больных ФКД I типа [38], а при выполнении гемисферных операций (гемисферотомия) – у 70 % в течение первых 6 мес после операции и у 60 % в течение 5 лет (Nemb и соавт., 2010). По этой причине специалисты из UCLA практически полностью отказались от фокальных кортикальных резекций у детей с дебютом тяжелой эпилепсии на 1-м году жизни и наличием «распространенной ФКД», заменив их гемисферными операциями. Сложнейшая этическая проблема – это выполнение гемисферных операций у детей при отсутствии у них двигательных нарушений.

H. Holthausen и соавт. (2012) при обширных ФКД I типа при отсутствии гемипареза у детей предлагают выполнять операцию, которая называется «все, кроме двигательной коры» («everything, but motor»), заключающуюся в диссекции всего полушария, за исключением моторной коры и ее связей. Это позволяет максимально «изолировать» диспластическую кору и избежать развития гемипареза. При неудаче данной операции и продолжении приступов выполняется уже «со спокойной душой» гемисферотомия – полная диссекция пораженного полушария [32].

При хирургии эпилепсии следует иметь в виду, что эпилептогенным субстратом может быть не вся дисплазия. Нередки случаи, когда часть диспластичной ткани не может быть резецирована без появления симптомов выпадения (например, пареза) и оставляется после операции; при этом эпилептические приступы исчезают (в этих случаях эпилептиформная активность на ЭЭГ, как правило, продолжает регистрироваться). Особенно это касается «трансмантийного признака» при ФКД IIb типа. Большинство авторов считают, что отсутствие резекции «трансмантийного хвоста дисплазии» существенно не ухудшает исходы хирургического лечения дисплазии.

Прогноз хирургического лечения в отношении эпилепсии у больных ФКД зависит от 3 факторов: он более оптимистичен при видимости дисплазии на МРТ, наличии фокальных (а не псевдогенерализованных) приступов и ограниченной локализации дисплазии в височной доле (Rowland и соавт., 2012). Однако, по мнению Nemb и соавт. (2010), объем резекции – основной фактор, влияющий на прогноз эпилепсии у больных ФКД после хирургического вмешательства.

В целом, по данным исследования Р. Krsek и соавт. (2009) [38], ремиссия после хирургического лечения ФКД у детей составляет 75 % при наблюдении в катамнезе не менее 2 лет. Предикторами рецидива приступов после операции являются: появление 1 и более приступов в ранний послеоперационный период, 2 непровоцируемых приступов в течение первых 6 мес после операции и наличие ипсилатеральной эпилептиформной активности на ЭЭГ (Jehi и соавт., 2010). Прогноз при фокальных кортикальных резекциях, выполненных на лобной и височной коре, лучше, чем в отношении «центральных» и «задних» резекций [45].

При ФКД I типа основная анатомическая структура пораженного участка коры в целом сохранена. Это приводит к тому, что в отличие от гемисферных патологических субстратов (порэнцефалические кисты, гемимегалэнцефалия, полушарная полимикрогирия, синдром Штурге–Вебера) при ФКД не происходит реорганизации двигательных и зрительных волокон в здоровом полушарии с двухсторонней ин-

нервацией [33]. Зоны мозга с наиболее «ярким» патологическим сигналом на МРТ, как правило, не функционируют. В отличие от двигательных и зрительных центров речевые центры могут подвергаться реорганизации при раннем дебюте эпилепсии с перемещением в здоровое полушарие. Также в литературе отсутствуют сообщения о том, что у детей с ФКД после хирургического вмешательства развивалась тотальная афазия.

В любом случае, хирургия эпилепсии, особенно при наличии ФКД, требует высочайшей квалификации всей команды, вовлеченной в процесс диагностики и самой операции, а также наличия высокотехнологичной диагностической базы, включая «сверхвысокоразрешающее» МРТ-исследование, применение различных методов инвазивной диагностики, трактографии, при необходимости – позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитоэнцефалографии и проч.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиханов А.А., Никаноров А.Ю., Мухин К.Ю., Айвазян С.О. Фокальная корковая дисплазия у больного с эпилептическими приступами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1998;(7): 45–7. [Alikhanov A.A., Nikanorov A.Yu., Mukhin K.Yu., Ayvazyan S.O. Focal cortical dysplasia in patient with epileptic seizures. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1998;(7):45–7. (In Russ.)].
2. Алиханов А.А., Петрухин А.С., Мухин К.Ю. и др. Магнитно-резонансная томография с высоким разрешением в оценке эпилептогенных поражений мозга. Русский журнал детской неврологии 2006;1(1):18–24. [Alikhanov A.A., Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu. et al. Magnetic resonance imaging with high resolution in the evaluation of epileptogenic brain lesions. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2006;1(1):18–24. (In Russ.)].
3. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
4. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Бородин Р.А., Мухина Л.Н. Сравнительная эффективность и переносимость монотерапии Депакином хроносфера, препаратами группы карбамазепина пролонгированного действия и окскарбазепина (трилептал) при симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсии (отчет Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2015;10(1):4–15. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Borodin R.A., Mukhina L.N. Comparative efficacy and tolerability of monotherapy with Depakine chronosphere, drugs of carbamazepine group with extended release and oxcarbazepine in symptomatic and cryptogenic focal epilepsy (Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2015;10(1):4–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-4-15.
5. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. М.: Системные решения, 2014. 376 с. [Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Petrukhin A.S. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy. Guidelines for doctors. Moscow: Sistemnye resheniya, 2014. 376 p. (In Russ.)].
6. Alexandre Jr.V., Capovilla G., Fattore C. et al. Characteristics of large population of patients with refractory epilepsy attending tertiary referral centers in Italy. Epilepsia 2010;51(5):921–5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02512.x.
7. Barkovich A.J. Malformations of cortical development. In: Magnetic resonance in epilepsy. 2nd edition. Ed. by R.I. Kuzniecky, G.D. Jackson. Burlington: Elsevier Academic Press, 2005. Pp. 221–48.
8. Barkovich A.J., Guerrini R., Kuzniecky R.I. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain 2012;135(Pt 5):1348–69. DOI: 10.1093/brain/aww019.
9. Becker A.J., Urbach H., Scheffler B. et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis. Ann Neurol 2002;52(1):29–37. DOI: 10.1002/ana.10251.
10. Berg A.T. Defining intractable epilepsy. Adv Neurol 2006;97:5–10.
11. Bertsche A., Neiningner M.P., Dahse A.J. et al. Initial anticonvulsant monotherapy in routine care of children and adolescents: levetiracetam fails more frequently than valproate and oxcarbazepine due to a lack of effectiveness. Eur J Pediatr 2014;173(1): 87–92. DOI: 10.1007/s00431-013-2125-1.
12. Blümcke I. Developmental neurobiology, neuroanatomy and neuropathology of epilepsy. In: Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures. Ed. by S. Shorvon, R. Guerrini, M. Cook, S. Lhatoo. Oxford University Press, 2013. Pp. 39–50.
13. Blümcke I., Sarnat H.B., Coras R. Surgical neuropathology of focal epilepsies: textbook and atlas. Paris: John Libbey Eurotext, 2015. 158 p.
14. Blümcke I., Thom M., Aronica E. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE

- Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52(1):158–74. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.
15. Blümcke I., Vinters H.V., Armstrong D. et al. Malformations of cortical development and epilepsy. *Epileptic Disord* 2009;11:181–93.
16. Bureau M., Genton P., Guerrini R., Roger J. Sleep EEG in cortical dysplasias. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 247–54.
17. Capovilla G., Verotti A. Lennox-Gastaut syndrome: electrographic limits and long term outcome. In: *Outcome of childhood epilepsies*. Ed. by W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer et al. Paris: J.L. Eurotext, 2013. Pp. 121–32.
18. Cepeda C., Andre V.M., Hauptman J.S. et al. Enhanced GABAergic network and receptor function in pediatric cortical dysplasia type IIb compared with tuberous sclerosis complex. *Neurobiol Dis* 2012;45(1):310–21. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.08.015.
19. Cepeda C., Andre V.M., Levine M.S. et al. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral development hypothesis. *Epilepsy Behav* 2006;9(2):219–35. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.05.012.
20. Crome L. Infantile cerebral gliosis with giant nerve cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20(2):117–24.
21. Duchowny M. Clinical, functional and neurophysiologic assessment of dysplastic cortical networks: implications for cortical functioning and surgical management. *Epilepsia* 2009;50 Suppl 9:19–27. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02291.x.
22. Dulac O., Pinard J.M., Plouin P. Infantile spasms associated with cortical dysplasia and tuberous sclerosis. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 217–25.
23. Eltze C.M., Chong W.K., Bhate S. et al. Taylor-type focal cortical dysplasia in infants: some MRI lesions almost disappear with maturation of myelination. *Epilepsia* 2005;46(12):1988–92. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00339.x.
24. Ferrer I., Pineda M., Tallada M. et al. Abnormal local-circuit neurons in epilepsy partialis continua associated with focal cortical dysplasia. *Acta Neuropathol* 1992;83(6):647–52.
25. Giovanardi Rossi P., Parmeggiani A., Santucci M. et al. Neuropsychological and psychiatric findings in cerebral cortex dysplasias. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 345–50.
26. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094–120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
27. Gobbi G., Pini A., Parmeggiani A. et al. Periodic spasms in cortical dysplasia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 311–21.
28. Guerrini R., Dobyns W.B. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13(7):710–26. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70040-7.
29. Guerrini R., Dravet Ch., Bureau M. et al. Diffuse and localized dysplasias of cerebral cortex: clinical presentation, outcome and proposal for a morphologic MRI classification based on a study of 90 patients. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 255–69.
30. Guerrini R., Parrini E. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edition with video. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 607–29.
31. Harvey A.S., Mandelstam S.A., Maixner W.J. et al. The surgically remediable syndrome of the epilepsy associated with bottom-of-sulcus dysplasia. *Neurology* 2015;84(20):2021–7. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001591.
32. Holthausen H., Fogarasi A., Arzimanoglou A., Kahane Ph. Structural (symptomatic) focal epilepsies of childhood. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edition with video. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 455–505.
33. Holthausen H., Piper T., Kudernatsch M., Blümcke I. Outcome when malformations of cortical development (MCD) are the cause. In: *Outcome of childhood epilepsies*. Ed. by W.F. Arts, A. Arzimanoglou, O.F. Brouwer et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2013. Pp. 203–15.
34. Holthausen H., Piper T., Winkler P. et al. Electro-clinical-pathological correlations in focal cortical dysplasia (FCD) at young ages. *Childs Nerv Syst* 2014;30(12):2015–26. DOI: 10.1007/s00381-014-2549-6.
35. Holthausen H., Strobl K. Modes of reorganization of sensorimotor system in children with infantile hemiplegia and after hemispherectomy. *Adv Neurol* 1994;81:201–20.
36. Janota I. Cortical dysplasia in surgical specimens. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 53–5.
37. Krsek P., Jahodova A., Maton B. et al. Low-grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia* 2010;51(12):2440–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02730.x.
38. Krsek P., Pieper T., Karlmeier A. et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009;50(1):125–37. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01682.x.
39. Kudr M., Krsek P., Marusic P. et al. SISCO and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: correlations with intracranial EEG, histology and seizure outcome. *Epileptic Disord* 2013;15(1):3–13.
40. Kuzniecky R. Focal cortical dysplasia and related variants. In: *The causes of epilepsy. Common and uncommon causes in adults and children*. Ed. by S. Shorvon, F. Andermann, R. Guerrini. N.Y.: Cambridge Medicine, 2011. Pp. 293–7.
41. Kuzniecky R., Berkovic S., Andermann F. et al. Focal cortical myoclonus and rolandic cortical dysplasia: clarification by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988;23(4):317–25.
42. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
43. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314–9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.
44. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
45. Lerner J.T., Salamon N., Hauptman J.S. et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009;50(6):1310–35. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x.
46. Leventer R.J., Jansen F.E., Mandelstam S.A. et al. Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia* 2014;55(3):e22–6. DOI: 10.1111/epi.12533.
47. Leventer R.J., Phelan E.M., Coleman L.T. et al. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology* 1999;53(4):715–22.
48. Meencke H.J., Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984;25(1):8–21.
49. Najm I.M., Tilelli C.Q., Oghlakistan R. Pathophysiological mechanisms of focal cortical dysplasia: a critical review of human tissue studies and animal models. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 2:21–32.
50. Nass R., Gross A., Devinsky O. Autism and autistic epileptiform regression with occipital spikes. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(7):453–8.

51. Nobili L., Cardinale F., Magliola U. et al. Taylor's focal cortical dysplasia increases the risk of sleep-related epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(12):2599–604. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02169.x.
52. Palmieri A., Gambardella A., Andermann F. et al. The human dysplastic cortex is intrinsically epileptogenic. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 43–52.
53. Palmieri A., Najm I., Avanzini G. et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004;62 (6 Suppl 3):2–8.
54. Sarnat H.B. Immunocytochemical markers of neuronal maturation in human diagnostic neuropathology. *Cell Tissue Res* 2015;359(1):279–94. DOI: 10.1007/s00441-014-1988-4.
55. Sarnat H.B., Blümcke I. Malformations of cortical development. In: *Surgical neuropathology of focal epilepsies: textbook and atlas*. Ed. by I. Blümcke, H.B. Sarnat, R. Coras. Paris: John Libbey Eurotext, 2015. Pp. 18–53.
56. Stiles J., Jernigan T.L. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev* 2010;20(4):327–48. DOI: 10.1007/s11065-010-9148-4.
57. Tassi L., Garbelli R., Colombo N. et al. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord* 2010;12(3):181–91. DOI: 10.1684/epd.2010.0327.
58. Taylor D.C., Falconer M.A., Bruton C.J., Corsellis J.A. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34(4):369–87.
59. Walker M.C., Shorvon S.D. Treatment of status epilepticus and serial seizures. In: *The treatment of epilepsy*. Ed. by S. Shorvon, F. Dreifuss, D. Fish, D. Thomas. Oxford, 1996. Pp. 269–85.
60. Wang Z.I., Alexopoulos A.V., Jones S.E. et al. The pathology of magnetic-resonance-imaging-negative epilepsy. *Mod Pathol* 2013;26(8):1051–8. DOI: 10.1038/modpathol.2013.52.
61. Watanabe K., Negoro T., Aso K. et al. Childhood-onset epilepsy due to focal cortical dysplasia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 227–34.

Эпилепсия, вызванная мутацией гена *PCDH19*: обзор литературы и собственные наблюдения

К.Ю. Мухин¹, О.А. Пылаева¹, А.Ф. Долинина², С. Моисеева³, Ю.В. Вербицкая¹,
А.С. Петрухин⁴, Г. Клюгер³, Х. Хольтхаузен³, М. Шгаудт³

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6;

²ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454076, Челябинск, ул. Блюхера, 42А;

³Neuropediatric Clinic and Clinic for Neurorehabilitation Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schoen Klinik Vogtareuth;
20 Krankenhausstrasse, D-83569, Vogtareuth, Deutschland;

⁴кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мухин Константин Юрьевич center@epileptologist.ru

Мутация в гене *PCDH19* была впервые описана L.M. Dibbens и соавт. в 2008 г. Мутации в данном гене ассоциированы с эпилепсией с умственной отсталостью, ограниченной женским полом. Клинические проявления, наблюдаемые у некоторых пациентов с мутацией *PCDH19* и синдромом Драве, обусловленным мутацией в гене *SCN1A*, включают дебют фебрильных и афебрильных приступов в младенческом возрасте, серийное течение приступов во время лихорадки, регрессию развития после дебюта приступов. В связи с тем, что два заболевания имеют общие клинические признаки, рекомендуется исследование на мутацию *PCDH19* у пациентов с клинической картиной синдрома Драве и отрицательным результатом анализа на мутацию *SCN1A*.

В целом количество научных работ, посвященных анализу и рекомендациям по подбору терапии у пациенток с этой редкой генетической патологией, в настоящее время невелико. Мы провели анализ особенностей клинической симптоматики и терапии у 2 наблюдаемых нами пациенток 4 и 11 лет с верифицированной мутацией гена *PCDH19*. У обеих пациенток отмечалось тяжелое течение эпилепсии с наличием фебрильных судорог, развитием эпилептического статуса и резистентности к антиэпилептической терапии. У пациентки 4 лет применение различных антиэпилептических препаратов (вальпроат, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат, леветирацетам) в разных комбинациях не привело к контролю течения эпилепсии, а у девочки 11 лет положительный эффект был достигнут при назначении комбинации вальпроевой кислоты и бензодиазепинов.

Ключевые слова: мутация в гене *PCDH19*, эпилепсия с умственной отсталостью, ограниченной женским полом, эпилепсия, эпилептический приступ, задержка развития, клинические проявления, диагноз, лечение, антиэпилептические препараты

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-26-32

EPILEPSY CAUSED BY *PCDH19* GENE MUTATION: A REVIEW OF LITERATURE AND THE AUTHORS' OBSERVATIONS

K. Yu. Mukhin¹, O.A. Pylaeva¹, A.F. Dolinina², S. Moiseeva³, Yu.V. Verbitskaya¹,
A.S. Petrukhin⁴, G. Kluger³, H. Holthausen³, M. Staudt³

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia;

²Chelyabinsk Regional Children's Clinical Hospital; 42A Blyukhera St., Chelyabinsk, 454076, Russia;

³Neuropediatric Clinic and Clinic for Neurorehabilitation Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schoen Klinik Vogtareuth;
20 Krankenhausstrasse, D-83569, Vogtareuth, Germany;

⁴Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Mutation in the *PCDH19* gene was first described by L.M. Dibbens et al. in 2008. Mutations in this gene are associated with epilepsy and mental retardation limited to females. The clinical manifestations that are observed in some patients with *PCDH19* mutation and Dravet syndrome that is caused by mutation in the *SCN1A* gene include the onset of febrile and afebrile seizures in infancy, serial seizures during fever, and regression in development after the onset of seizures. Due to the fact that the two diseases have common clinical signs, it is best to test for *PCDH19* mutation in patients with the clinical picture of Dravet syndrome and a negative test for *SCN1A*.

In general, the number of scientific papers devoted to analysis and recommendations for the choice of therapy in patients with rare genetic pathology is small now. We analyzed the specific features of clinical signs and therapy in our two observed female patients aged 4 and 11 years with verified *PCDH19* mutation. Both patients were noted to have severe epilepsy with febrile convulsions with the development of status epilepticus and to be unresponsive to antiepileptic therapy. The use of different antiepileptic drugs (valproate, oxcarbazepine, phenobarbital, topiramate, levetiracetam) at different combinations failed to control the course of epilepsy in the 4-year-old patient whereas the 11-year-old patient who took a combination of valproic acid and benzodiazepines achieved a positive effect.

Key words: mutation in the *PCDH19* gene, epilepsy and mental retardation limited to females, epilepsy, epileptic seizure, development retardation, clinical manifestations, diagnosis, treatment, antiepileptic drugs

Мутации в гене *PCDH19* (protocadherin 19), локализованном на хромосоме Xq22, ассоциированы с эпилепсией и умственной отсталостью у пациентов женского пола [6, 20].

«Эпилепсия с умственной отсталостью, ограниченной женским полом» была впервые описана в одной семье из Северной Америки в 3 последовательных научных сообщениях (R.C. Juberg и C.D. Hellman, 1971; K. Fabisiak и R.P. Erickson, 1990; S.G. Ryan et al., 1997) [11, 19]. В нескольких поколениях этой семьи встречались больные женского пола с эпилепсией, начинающейся в младенческом возрасте, нормальным развитием до дебюта приступов и последующим регрессом развития с формированием умственной отсталости различной степени тяжести. Заболевание отличалось необычным типом наследования: несмотря на связь заболевания с X-хромосомой, у мужчин клинические проявления отсутствовали, заболевание передавалось через здоровых мужчин-носителей и проявлялось только у девочек.

Локус, связанный с заболеванием, был картирован на длинном плече X-хромосомы (Xq22) в исследовании S.G. Ryan и соавт. (1997) [19, 20]. I.E. Scheffer и соавт. (2008) впервые провели подробный анализ фенотипических признаков в 4 других семьях (2 из Австралии и 2 из Израиля), у 58 членов этих семей с данным заболеванием [20]. У 27 выявленных в данных семьях пациентов женского пола дебют эпилептических приступов зарегистрирован в возрасте от 6 до 36 мес (средний возраст 14 мес). Заболевание началось с судорожных приступов. У всех больных зарегистрированы судорожные приступы, по крайней мере на определенной стадии заболевания, и у 17 (63 %) из 27 пациентов судороги были связаны с лихорадкой. У больных возникали приступы разных типов: тонико-клонические (26 случаев), тонические (4 случая), фокальные (11 случаев), абсансы (5 случаев), атонические (3 случая) и миоклонические (4 случая); отмечено сочетание нескольких типов приступов. Относительная стабилизация приступов наблюдалась в среднем к 12 годам. У 7 пациентов было констатировано нормальное психомоторное развитие, в 4 случаях отмечалась задержка развития с раннего возраста, и у большинства пациентов ($n = 12$) регресс в развитии начинался после дебюта приступов. Выраженность интеллектуального дефицита значительно варьировала; при этом в 67 % случаев диагностирована умственная отсталость или пограничные показатели интеллекта. Среди поведенческих и психических нарушений встречались аутистические проявления (6 случаев),

обсессивные симптомы (9 случаев) и агрессия (7 случаев). Интересно отметить, что у 5 мужчин, облигатных носителей аномального гена, выявлены различные навязчивые состояния.

На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявлялись генерализованные и региональные нарушения. В младенческом возрасте фоновая ЭЭГ соответствовала норме (в 1 случае), выявлялось диффузное (3 случая) или региональное замедление — в височных отведениях (1 случай) и латерализованно по левой гемисфере (1 случай). Также была зарегистрирована региональная (в центральных и височных отведениях) или генерализованная активность спайк-волна или полиспайк-волна. В более старшем возрасте фоновый ритм соответствовал норме (в 5 случаях), выявлялось диффузное (в 10 случаях) или региональное замедление — в лобно-височных областях билатерально (2 случая) и в левой височной области (1 случай). ЭЭГ демонстрировала изменения различного характера: генерализованную спайк- или полиспайк-волновую активность, региональные эпилептиформные разряды, региональное или диффузное замедление. В единичных случаях на ЭЭГ патологии не выявлялось. Фотосенситивность не была зарегистрирована.

Методы нейровизуализации применялись в 14 случаях и не выявили потенциальных эпилептогенных и других существенных нарушений. Авторы подтвердили связь заболевания с локусом Xq22.

L.M. Dibbens и соавт. в 2008 г. впервые описали мутацию гена *PCDH19* в 7 семьях, в которых встречались больные женского пола с эпилепсией и умственной отсталостью. Авторы выявили целый ряд мутаций разного типа, приводящих к клиническим проявлениям заболевания, включая 5 мутаций (нон-сенс- и миссенс-мутаций), приводящих к преждевременной терминации трансляции (образованию стоп-кодона) [6].

Данный симптомокомплекс получил название *EFMR — Epilepsy, Female-restricted, Mental Retardation*, или «эпилепсия с умственной отсталостью, ограниченной женским полом». Другие названия: синдром Juberg–Hellman (так как первое описание эпилепсии и умственной отсталости, ограниченной женским полом, было представлено авторами R.C. Juberg и C.D. Hellman в 1971 г., без указания пораженного гена) и эпилептическая энцефалопатия, ранний инфантильный тип 9 (EIEE9). Эта форма эпилепсии напоминает по клиническим проявлениям синдром Драве, который в большинстве случаев вызван мутацией в гене *SCN1A*.

Для данного заболевания характерен необычный X-сцепленный тип наследования. Обычно при заболеваниях, вызванных мутацией на X-хромосоме, клинические признаки проявляются у мужчин и отсутствуют у женщин — носителей патологического гена. Напротив, заболевание, вызванное мутацией в гене *PCDH19*, клинически проявляется у гетерозиготных по данной мутации женщин; при этом гемизиготные мужчины являются носителями патологического гена при отсутствии клинических проявлений заболевания. Предполагается, что для проявления заболевания необходимо сочетание мутантного и нормального гена; при этом у людей, имеющих только 1 (мутантный или здоровый) аллель гена, фенотипические проявления отсутствуют [6]. Ген *PCDH19* экспрессируется в развивающемся головном мозге людей и животных (мышей), и предполагается, что он участвует в установлении связей между нейронами и процессах сигнальной трансдукции на уровне синаптической мембраны, а также молекулярной спецификации нейронов на уровне коры большого мозга [7].

C. Derienne и соавт. в 2009 г. описали семейные случаи, а также *de novo* возникшие точечные мутации в гене *PCDH19* у 13 женщин с ранним дебютом эпилептической энцефалопатии, напоминающей по клиническим проявлениям синдром Драве. Авторы также описали случай похожих фенотипических проявлений у мальчика с мозаичной хромосомной перестройкой, приводящей к гаплонедостаточности по гену *PCDH19*. По данным этих авторов, около 5 % случаев синдрома Драве может быть связано с мутацией в этом гене. В рамках проведенного исследования мутации в гене *PCDH19* были обнаружены у 16 % пациентов (25 % при включении только женщин) с клиникой синдрома Драве и отрицательным результатом определения мутации в гене *SCN1A*.

В исследование было включено 74 пробанда (45 женского пола и 29 — мужского) с клинической картиной синдрома Драве и отрицательным результатом анализа на мутацию *SCN1A*. У 33 пациентов был проведен расширенный генетический анализ, включавший ген *PCDH19* [4].

В исследовании С. Marini и соавт. (2011) скрининг мутации в большой когорте женщин с различными фенотипами эпилепсии и началом заболевания в младенческом возрасте выявил мутацию гена *PCDH19* у 13 пробандов (7 — с фенотипом синдрома Драве, 6 — с фокальной эпилепсией) [15].

Важно отметить, что по мере изучения генетических основ заболевания идентифицируется все больше мутаций в гене *PCDH19*, которые ранее не были описаны, и в настоящее время доказана их связь с развитием заболевания. В одном из последних исследований М. Gagliardi и соавт. идентифицировали 2 новые мутации в гетерозиготном состоянии, возникшие

de novo (p.Arg550Pro и Ile508ProfsX59) у 2 пациенток, а также новую «молчащую» мутацию (p.Ser856=) [8].

Клиническая картина заболевания, вызванного мутацией в гене *PCDH19*, неоднородна. Дебют эпилепсии регистрируется в возрасте 6–36 мес, эпилептические приступы во многих случаях (67 %) провоцируются лихорадкой, как и при синдроме Драве [16, 20]. Семиология эпилептических приступов разнообразна. Описываются фокальные и генерализованные, тонико-клонические, тонические, миоклонические, атонические приступы и абсансы [15, 20]. Приступы часто носят серийный характер, могут быть очень затяжными или иметь тенденцию к переходу в эпилептический статус [14]. На ЭЭГ выявляется сочетание генерализованных и фокальных эпилептиформных нарушений [20].

Развитие детей до дебюта приступов в большинстве случаев (но не всегда) соответствует возрасту; дебют эпилептических приступов сопровождается регрессом развития, однако степень отставания в психоречевом развитии и выраженность поведенческих нарушений может значительно отличаться у разных пациентов: от нормального развития до тяжелой умственной отсталости [20]. Среди поведенческих и психических нарушений встречались аутистические, обсессивные симптомы и агрессивное поведение [20].

Клинические проявления, наблюдаемые у некоторых пациентов с мутацией *PCDH19* и синдромом Драве, обусловленным мутацией *SCN1A* [2], включают дебют фебрильных и афебрильных приступов в младенческом возрасте, серийное течение приступов во время лихорадки, регресс развития после дебюта приступов. При обоих заболеваниях лихорадка является основным провоцирующим фактором приступов [1, 3, 5]. В связи с тем, что два заболевания имеют общие клинические признаки, рекомендуется исследование на мутацию *PCDH19* у пациентов с клиникой синдрома Драве и отрицательным результатом анализа на мутацию *SCN1A* [7].

В табл. 1 представлены фенотипические признаки заболевания, вызванного мутацией в гене *PCDH19*, по базе данных OMIM [17].

Клинико-ЭЭГ-проявления у девочек с мутацией в гене *PCDH19* подробно не описывались и не сравнивались с таковыми у пациентов с мутацией в гене *SCN1A* (синдром Драве). Возможно, что именно различия по проявлениям на ЭЭГ и данным видео-ЭЭГ-мониторинга, в том числе и во время приступов, позволяют дифференцировать два заболевания, что сейчас невозможно на основании их клинических характеристик.

Подбор терапии при эпилепсии, связанной с мутацией в гене *PCDH19*, представляет сложности в связи с резистентностью приступов к лечению.

Таблица 1. Фенотипические проявления у пациентов с мутацией в гене *PCDH19**

Категория	Подкатегория	Признаки
Тип наследования	—	X-сцепленный
Неврологические симптомы	Центральная нервная система	Задержка развития, варьирующая по степени тяжести, с рождения у некоторых пациентов. Регрессия развития примерно у 50 % пациентов. Нормальное развитие у некоторых пациентов. Эпилептические приступы: судорожные; тонико-клонические; фокальные; абсансы; атонические; миоклонические. Эпилептический статус
	Поведенческие/психические проявления	Аутистические проявления. Агрессия. Психоз. Обсессивные проявления. У носителей-мужчин – ригидные черты личности и мышления. У носителей-мужчин – обсессивные проявления
Метаболические нарушения	—	Эпилептические приступы часто ассоциированы с лихорадкой (63 % случаев)
Другие признаки	—	Интеллектуальный дефицит (вариабельный). Дебют эпилептических приступов в среднем в возрасте 14 мес (от 6 до 36 мес). У некоторых пациентов эпилептические приступы прекращаются в среднем к 12 годам. У мужчин-носителей отсутствуют другие признаки заболевания, кроме психических/поведенческих нарушений
Молекулярно-генетические основы	—	Вызвано мутацией в гене <i>PCDH19</i>

*Взято с изменениями из Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>).

Особенно высок процент фармакорезистентных случаев в начале заболевания. В целом количество научных работ, посвященных анализу и рекомендациям по подбору терапии у пациенток с этой редкой генетической патологией, в настоящее время невелико [14]. Большинство публикаций посвящены лечению синдрома Драве (с мутацией в гене *SCN1A*). Однако данные литературы показывают, что реакция на лечение при клинике синдрома Драве может существенно различаться у пациентов с мутациями *SCN1A* и *PCDH19*. По мнению A. Wallace и соавт. (2016), препаратами первого выбора в лечении синдрома Драве следует считать вальпроаты и клобазам (не зарегистрирован в РФ), хотя также могут быть эффективны топирамат, леветирацетам, стирипентол (не зарегистрирован в РФ) в комбинированной терапии и кетогенная диета [22]. В соответствии с отчетом рабочей группы комиссии ILAE по педиатрии (2015) высокий доказательный уровень эффективности при синдроме Драве имеет стирипентол (в сочетании с вальпроатами и клобазамом); топирамат, зонисамид, вальпроат, бромиды и кетогенная диета «возможно эффективны» на низком доказательном уровне. В отношении применения стимуляции блуждающего нерва при эпилепсии с дебютом в младен-

ческом возрасте в целом недостаточно доказательств (рекомендации уровня U) [23]. Напротив, у пациентов с мутацией *PCDH19*, по данным литературы, наиболее эффективны клобазам и препараты брома, а топирамат и вальпроаты могут быть недостаточно эффективны [9, 14].

Кроме мутаций *SCN1A* и *PCDH19*, заболевание с клинической картиной, напоминающей синдром Драве, может быть вызвано в редких случаях и другими генетическими нарушениями. Описан 1 случай синдрома Драве с мутацией в α_2 -субъединице гена, кодирующего ГАМКА-рецептор, – *GABRG2* (Harkin и соавт., 2002). Patino и соавт. (2009) описали 1 пациента с синдромом Драве и гомозиготной мутацией в гене *SCN1B* [7]. Также геном-кандидатом, который может вызывать клинику синдрома Драве, считается *TSPYL4* [12].

В табл. 2 представлены подробные характеристики эпилепсии и особенности течения заболевания, вызванного мутацией в гене *PCDH19*, у наблюдаемых нами 2 пациенток.

При анализе клинической картины у пациенток отмечается сходство в эволюции заболевания. Первые судорожные приступы были диагностированы в младенческом возрасте – в 3 и 11 мес. Характерный

Таблица 2. Результаты анализа развития заболевания у 2 наблюдаемых пациенток

Показатель	Пациентка Е., 4 года	Пациентка А., 11 лет
Возраст дебюта	3 мес	11 мес
Тип приступов в дебюте	Фебрильные генерализованные	Генерализованные судорожные приступы, эпилептический статус
Продолжительность приступов	От 1 до 40 мин, эпизоды эпилептического статуса	От 10 с до длительных, эпизоды эпилептического статуса
Характерный тип приступов	Фебрильные судороги (атипичные), альтернирующие гемиконвульсии, миоклонические асинхронные, версивные, вторично-генерализованные, тенденция к развитию эпилептического статуса	Фебрильные, генерализованные тонико-клонические приступы, тенденция к развитию эпилептического статуса
Частота	1 приступ в 3–10 дней, с тенденцией к статусному течению	При каждом вирусном заболевании
Неврологический статус	Задержка психоречевого развития, пирамидная недостаточность	В возрасте 1 года отмечали регресс в развитии, исчезновение речи, отсутствие фиксированного взгляда. Мышечный тонус дистоничен. Аутистическое поведение, речь отсутствует
Электроэнцефалография: характер эпилептиформной активности	Острая–медленная волна с преобладанием в правых лобно-центральных отведениях. Периодическое региональное замедление по правым височным отведениям	В целом – норма. Редкие спайки в левых лобно-центрально-височных отведениях. Периодическое замедление по правым лобным отведениям
Магнитно-резонансная томография	Норма	Норма
Тип мутации	Анализ гена <i>SCN1A</i> : патологии не выявлено. Анализ гена <i>PCDH19</i> : выявлен полиморфный вариант в гетерозиготном состоянии NM_020766.2:c.162 (NP_065817.2:p.Leu543=)	Гетерозиготная мутация в 1 экзоне гена <i>PCDH19</i> (chrX:99661877_83dup7), pGlu574fs, NM_018417. Также выявлена мутация в 1 экзоне <i>GAMT</i> (chr19:1401397A>G, RS200833152) (церебральный дефицит креатина)
Терапия	Вальпроевая кислота, вальпроевая кислота + фенобарбитал, вальпроевая кислота + топирамат, леветирацетам: без эффекта; вальпроевая кислота + окскарбазепин: учащение приступов при введении окскарбазепина	Вальпроевая кислота: купирование приступов на 6 мес с последующим рецидивом; бензодиазепины: урежение и укорочение приступов

возраст проявления начала заболевания по данным литературы – младенческий и младший детский возраст [8].

У обеих наших больных, как и в описанных в литературе случаях, лихорадка являлась триггерным фактором развития приступов [5, 18]. У пациентки А. судороги развивались на фоне каждого острого вирусного заболевания.

Учитывая сходство течения заболевания при мутации в гене *PCDH19* и при синдроме Драве [13], включая провокацию приступов лихорадкой, генетическая диагностика у пациентки Е. включала анализ не только гена *PCDH19*, но и *SCN1A*. Последний анализ оказался отрицательным.

У обеих пациенток отмечалось тяжелое течение эпилепсии с тенденцией к развитию эпилептического статуса и резистентности к антиэпилептической терапии. Подобное течение эпилепсии описано в литературе [14, 18].

При оценке психического статуса у обеих девочек были выявлены отклонения от нормы. У пациентки Е. отмечалась умеренная задержка психоречевого развития, у пациентки А. – регресс в развитии, постепенное исчезновение речи вплоть до афазии, аутистическое поведение. По данным литературы, когнитивные нарушения и изменения поведения в процессе заболевания характерны для течения заболевания [18, 20]. Методы нейровизуализации не выявили патологии у наших пациенток, что соответствует данным литературы (например, в исследовании I.E. Scheffer и соавт. (2008) при применении методов нейровизуализации у 14 пациентов потенциально эпилептогенных и других значимых нарушений выявлено не было [20]).

В нашем исследовании все ранее применяемые антиэпилептические препараты (вальпроат, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат, леветирацетам) как в монотерапии, так и в комбинациях у пациентки Е. (4 года) не имели эффекта; добавление окскарбазепина

к вальпроату вызывало аггравацию. У пациентки А. (11 лет) назначение вальпроата привело к купированию приступов на 6 мес с последующим рецидивом, применение препаратов бензодиазепинового ряда способствовало урежению и укорочению приступов.

Из литературы известно, что данная форма эпилепсии имеет тенденцию к медикаментозной резистентности [14]. В ретроспективном многоцентровом исследовании эффективности терапии у 58 пациенток с мутацией *PCDH19* в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 10,6 года) [14] было выявлено, что наиболее эффективны в лечении этой формы эпилепсии клобазам и препараты брома: их назначение привело к урежению приступов на 50 % и более (в 68 и 67 % случаев соответственно) или к прекращению приступов на длительное время (не менее года) (в 50 и 43 % случаев соответственно). Несмотря на фармакорезистентный характер эпилепсии, вызванной мутацией в гене *PCDH19*, в этом исследовании у 74 % пациентов был достигнут свободный от приступов период не менее 3 мес, а в половине этих случаев (47 %) приступы отсутствовали при эффективном лечении на протяжении 1 года и более. Однако авторы считают, что оценка истинной эффективности препаратов вызывает затруднения, если учитывать возможность возрастзависимой спонтанной ремиссии.

N. Higurashi и соавт. (2013) также сообщают о хорошем антиэпилептическом эффекте при терапии клобазамом и препаратами брома, а также фенитоином. Карбамазепин был неэффективен даже при преобладании фокальных приступов. Авторы этих 2 исследований приходят к общему выводу о том, что топирамат и вальпроаты могут быть недостаточно эффективны при этом заболевании [9].

В современной литературе представлено описание случая успешного применения стирипентола в сочетании с клобазамом и вальпроатом у девочки 9 лет с клиникой синдрома Драве, вызванной мутацией в гене *PCDH19*. Введение в схему терапии стирипентола у ранее фармакорезистентной пациентки привело к достижению длительной ремиссии, на момент написания статьи продолжительностью более 2,5 года [21].

Также имеются отдельные сообщения о хорошем, быстром, но кратковременном терапевтическом эффекте стероидных гормонов при этом заболевании [10].

Итак, картина заболевания у наблюдаемых нами пациенток 4 и 11 лет с мутацией гена *PCDH19* характеризуется тяжелым течением эпилепсии, резистентностью к антиэпилептической терапии и напоминает течение заболевания при синдроме Драве. У обеих пациенток отмечались провокация приступов лихорадкой, развитие эпилептического статуса и резистентность к многочисленным антиэпилептическим препаратам, применяемым как в монотерапии, так и в комбинации. У пациентки Е. 4 лет применение различных антиэпилептических препаратов (вальпроат, окскарбазепин, фенobarбитал, топирамат, леветирацетам) в разных комбинациях не привело к контролю течения эпилепсии, у другой девочки (А., 11 лет) положительный эффект был достигнут при назначении комбинации вальпроевой кислоты с бензодиазепинами. Комбинация клобазамы и препаратов брома, которая рассматривается как одна из наиболее эффективных по данным литературы, не применялась у наших пациенток ввиду отсутствия регистрации данных препаратов в РФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. и др. Электроэнцефалографические изменения при синдроме Драве. Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):6–13. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. et al. Electroencephalographic changes with Dravet syndrome. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):6–13. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-6-13.
2. Akiyama M., Kobayashi K., Ohtsuka Y. Dravet syndrome: a genetic epileptic disorder. Acta Med Okayama 2012;66(5):369–76.
3. De Jonghe P. Molecular genetics of Dravet syndrome. Dev Med Child Neurol 2011; 53 Suppl 2:7–10. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.03965.x.
4. Depienne C., Bouteiller D., Keren B. et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females. PLoS Genet 2009;5(2):e1000381. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000381.
5. Depienne C., Trouillard O., Bouteiller D. et al. Mutations and deletions in *PCDH19* account for various familial or isolated epilepsies in females. Hum Mutat 2011;32(1):E1959–75. DOI: 10.1002/humu.21373.
6. Dibbens L.M., Tarpey P.S., Hynes K. et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. Nat Genet 2008;40(6):776–81. DOI: 10.1038/ng.149.
7. Dravet Ch., Guerrini R. Dravet syndrome. France: JL, 2011. P. 54.
8. Gagliardi M., Annesi G., Sesta M. et al. *PCDH19* mutations in female patients from Southern Italy. Seizure 2015;24:118–20. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.08.010.
9. Higurashi N., Nakamura M., Sugai M. et al. *PCDH19*-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. Epilepsy Res 2013;106(1–2):191–9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2013.04.005.
10. Higurashi N., Takahashi Y., Kashimada A. et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in *PCDH19* female epilepsy. Seizure 2015;27:1–5. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.02.006.
11. Juberg R.C., Hellman C.D. A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. J Pediatr 1971;79(5):726–32.

12. Kwong A.K., Fung C.W., Chan S.Y., Wong V.C. Identification of SCN1A and *PCDH19* mutations in Chinese children with Dravet syndrome. PLoS One 2012;7(7):e41802. DOI: 10.1371/journal.pone.0041802.
13. Lemke J.R., Buerki S.E. Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien. Epileptologie 2013; 30:5–13.
14. Lotte J., Bast T., Borsiak P. et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with *PCDH19* mutations. Seizure 2016;35:106–10. DOI: 10.1016/j.seizure.2016.01.006.
15. Marini C., Mei D., Parmeggiani L. et al. Protocadherin 19 mutations in girls with infantile-onset epilepsy. Neurology 2010;75(7):646–53. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ed9e67.
16. Nicita F., De Liso P., Danti F.R. et al. The genetics of monogenic idiopathic epilepsies and epileptic encephalopathies. Seizure 2012;21(1):3–11. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.08.007.
17. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
18. Poehler V.L. Mutationsanalyse des *PCDH19*-Gens bei fruehkindlichen epileptischen Enzephalopathien. Dissertation. Giessen, 2013. 89 s. <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2014/11112/>.
19. Ryan S.G., Chance P.F., Zou C.H. et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an X-linked dominant disorder with male sparing. Nat Genet 1997;17(1):92–5. DOI: 10.1038/ng0997-92.
20. Scheffer I.E., Turner S.J., Dibbens L.M. et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. Brain 2008;131(Pt 4):918–27. DOI: 10.1093/brain/awm338.
21. Trivisano M., Specchio N., Vigeveno F. Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: a case of *PCDH19*-related epilepsy. Eur J Paediatr Neurol 2015;19(2):248–50. DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.11.008.
22. Wallace A., Wirrell E., Kenney-Jung D.L. Pharmacotherapy for Dravet syndrome. Paediatr Drugs 2016;18(3):197–208. DOI: 10.1007/s40272-016-0171-7.
23. Wilmshurst J.M., Gaillard W.D., Vinayan K.P. et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. Epilepsia 2015;56(8):1185–97. DOI: 10.1111/epi.13057.

Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами: клинико-генетические характеристики и способы диагностики

Е.Л. Дадали¹, А.А. Шарков², И.В. Шаркова¹, И.В. Канивец³, Ф.А. Коновалов³, И.А. Акимова³

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2;

³Лаборатория молекулярной патологии «Геномед»; Россия, 115093, Москва, Подольское шоссе, 8, корп. 5

Контакты: Илья Вячеславович Канивец dr.kanivets@genomed.ru

Представлен обзор клинико-генетических характеристик наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся фебрильными судорогами, иллюстрированный примерами собственных наблюдений.

Изложены возможности и ограничения использования современных методов молекулярно-генетической диагностики идиопатических и симптоматических эпилепсий. Показано, что наиболее эффективным и менее затратным способом молекулярно-генетического анализа является секвенирование экзома по панелям генов, ответственных за возникновение заболеваний со сходной клинической симптоматикой. Представлена структура разработанной в клинике «Геномед» панели генов, ответственных за возникновение моногенных эпилепсий, включающей 448 генетических вариантов. Определена значимость применения хромосомного микроматричного анализа для диагностики как хромосомных синдромов, так и моногенных заболеваний, сопровождающихся судорогами.

Ключевые слова: фебрильные судороги, наследственные синдромы, ранние эпилептические энцефалопатии, генерализованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс, идиопатические эпилепсии, симптоматические эпилепсии, экзоминое секвенирование нового поколения, хромосомный микроматричный анализ

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-33-41

HEREDITARY DISEASES AND SYNDROMES ACCOMPANIED BY FEBRILE CONVULSIONS: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS AND DIAGNOSTIC PROCEDURES

E.L. Dadali¹, A.A. Sharkov², I.V. Sharkova¹, I.V. Kanivets³, F.A. Kononov³, I.A. Akimova³

¹Research Center of Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia;

²Acad. Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia;

³Laboratory of Molecular Pathology "Genomed"; 8 Build. 5 Podol'skoye Shosse, Moscow, 115093, Russia

The authors provide a review of the clinical and genetic characteristics of hereditary diseases and syndromes accompanied by febrile convulsions, which is illustrated by examples of their own observations.

The paper sets forth the possibilities and limitations of using current methods for the molecular genetic diagnosis of idiopathic and symptomatic epilepsies. The most effective and less expensive technique of molecular genetic analysis is shown to be an exome sequencing test using the panels of genes responsible for the occurrence of diseases with similar clinical symptoms. The paper also presents the structure of the panel of genes responsible for the occurrence of monogenic epilepsies, which has been designed at the Genomed Clinic and includes 448 genetic variants. It also determines the significance of using a chromosomal microarray analysis to diagnose both chromosomal and monogenic diseases accompanied by convulsions.

Key words: febrile convulsions, hereditary syndromes, early epileptic encephalopathies, generalized epilepsies with febrile seizures plus, idiopathic epilepsies, symptomatic epilepsies, new-generation exome sequencing, chromosomal microarray analysis

Введение

Фебрильные судороги (ФС) — самый частый тип пароксизмальных состояний у детей раннего возраста. Показано, что приблизительно у 3–5 % детей [16, 19, 30] в возрасте от 6 мес до 5 лет отмечались судорожные

пароксизмы при повышении температуры тела выше 38 °С [26]. До недавнего времени считалось, что ФС всегда характеризуются доброкачественным течением, не сопровождаются снижением интеллекта, очаговой неврологической симптоматикой и могут самопроиз-

вольно исчезать к 6 годам. Этиопатогенез ФС долгое время оставался недостаточно изученным. Предполагалось, что их появление обусловлено, прежде всего, незрелостью различных структур центральной нервной системы (ЦНС) у детей раннего возраста и гипоксией мозга в перинатальном периоде. Однако исследования последних лет показали, что значительная часть случаев доброкачественных ФС, а также заболеваний, характеризующихся фармакорезистентными судорожными пароксизмами, имеют наследственную природу [17].

Впервые наследственные варианты ФС были описаны I.E. Scheffeg и S.F. Berkovic в 1997 г. [28]. Генеалогический анализ, проведенный A.M. Khair и D. Elmagrabi в 2015 г. в семьях 106 больных с фебрильными пароксизмами, показал, что в 40 % случаев у родственников 1-й степени родства в анамнезе наблюдались ФС [19].

К настоящему времени идентифицировано более 20 генов, мутации в которых приводят к возникновению 3 групп идиопатических эпилепсий (ИЭ), манифестирующих с ФС, которые могут иметь как доброкачественное, так и прогрессирующее течение, с присоединением очаговой неврологической симптоматики и интеллектуального дефицита. Также показано, что возникновение ФС может наблюдаться у ряда больных с хромосомной патологией, в том числе с микроделеционными и микродупликационными синдромами, и при некоторых наследственных нейродегенеративных болезнях и моногенных наследственных синдромах.

Выраженная гетерогенность заболеваний, сопровождающихся ФС, существенно затрудняет диагностику их отдельных генетических вариантов, что, в свою очередь, осложняет проведение медико-генетического консультирования, направленного на профилактику появления больного ребенка в семье с отягощенным наследственным анамнезом.

Целью нашего исследования был анализ клинико-генетических характеристик и методов эффективной диагностики наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся ФС.

Материалы и методы

Неврологический осмотр больных проводили по стандартной методике. Электроэнцефалографическое (ЭЭГ) обследование пациентов осуществляли на 32-канальной системе длительного видео-ЭЭГ-мониторинга Grass-Telefactor Aura (США) с наложением электродов по международной системе «10–20» с использованием дополнительных электрокардиографических и электромиографических электродов.

Сведения о генетических вариантах моногенных наследственных эпилепсий получены на основании анализа данных по базе Online Mendelian Inheritance

in Man (OMIM) (<http://omim.org/phenotypic-Series/PS254800>).

Экзомное секвенирование проводили на платформе Illumina NextSeq 500 с применением методики таргетного обогащения ДНК TruSightOne V1.1. Обработку полученных данных и анализ мутаций выполняли с использованием собственной биоинформатической платформы, разработанной в клинике «Геномед».

Для проведения хромосомного микроматричного анализа были использованы олигонуклеотидные микроматрицы высокой плотности CytoscanTM HD (Affymetrix®, США), содержащие 2 696 550 маркеров (1 953 246 неполиморфных маркеров и 749 157 олигонуклеотидных полиморфизмов). Дизайн матрицы обеспечивает полногеномное покрытие генов аутосом и X-хромосомы, рекомендованных ISCA, OMIM-аннотированных генов, связанных с пороками развития, задержкой развития и расстройствами аутистического спектра. Все стадии лабораторного этапа анализа проводили в соответствии с протоколом производителя (Affymetrix®, США). Анализ полученных данных выполняли с помощью программы Chromosome Analysis Suite 2.0. Для оценки патогенности обнаруженного дисбаланса использовали базы данных OMIM, ISCA и DECIPHER. Молекулярный кариотип был указан в соответствии с ISCN 2013.

Систематика наследственных заболеваний в группе идиопатических эпилепсий, сопровождающихся фебрильными судорогами

ИЭ – генетически гетерогенные и клинически полиморфные патологические состояния, характеризующиеся возникновением эпилептических приступов при отсутствии структурных повреждений мозга и очаговой неврологической симптоматики, причина которых не ясна [1, 3, 20]. В соответствии с классификацией Международной противоэпилептической лиги группа ИЭ представлена 8 основными подгруппами, выделенными в зависимости от возраста манифестации и особенностей клинических проявлений [4, 24], 3 из которых сопровождаются ФС.

В настоящее время наибольшее количество наследственных заболеваний, при которых ФС являются единственным клиническим проявлением или которые манифестируют с ФС, описано именно в группе ИЭ, включающей 3 подгруппы:

- 1) семейные ФС;
- 2) генерализованные эпилепсии с ФС плюс (ГЭФС+);
- 3) ранние эпилептические энцефалопатии (РЭЭ).

Каждая из этих подгрупп представлена несколькими генетическими вариантами, для некоторых идентифицированы гены, ответственные за их возникновение, и определен их белковый продукт. Поиск мутаций в этих генах позволяет уточнить генетический

вариант ИЭ, определить тип его наследования, рассчитать риск рождения больного ребенка в семье и осуществить профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях. Кроме того, наличие информации о функции белкового продукта гена, ответственного за возникновение определенного генетического варианта наследственных эпилепсий, будет способствовать разработке более эффективной патогенетической терапии.

Рассмотрим клинико-генетические характеристики различных подгрупп ИЭ, сопровождающихся ФС.

Семейные доброкачественные фебрильные судороги.

По мнению ряда авторов, на этот тип судорог в различных популяциях приходится от 2 до 14 % [27] всех судорожных пароксизмов у детей раннего возраста. Различают типичные (простые), составляющие до 75 % всех фебрильных приступов, и атипичные (сложные) семейные доброкачественные ФС (СДФС) [7]. В первом случае заболевание манифестирует, как правило, с генерализованных тонико-клонических приступов, часто ассоциированных со сном, в возрастном интервале от 6 мес до 5 лет. Продолжительность таких пароксизмов в большинстве случаев не превышает 3 мин и редко достигает 15 мин. Сложные СДФС характеризуются фокальным началом приступа, часто сопровождаются возникновением повторных судорожных эпизодов в течение одного периода лихорадки; продолжительность приступа – более 15 мин, вплоть до развития эпилептического статуса. Эпилептиформная активность при проведении ЭЭГ в интериктальном периоде не регистрируется. Отсутствуют изменения в головном мозге и при нейровизуализации. В большинстве случаев в этой группе заболева-

ний отмечается самопроизвольное выздоровление к 5-летнему возрасту. Повторное возникновение фебрильных пароксизмов отмечается только у 1 % больных к пубертатному периоду. Частота трансформации СДФС в эпилепсию составляет от 2 до 5 % [2, 25, 26].

К настоящему времени описано 12 генетических вариантов СДФС (табл. 1). Как видно из табл. 1, 11 генетических вариантов этой группы заболеваний имеют аутосомно-доминантный (АД) тип наследования и только 1 наследуется аутосомно-рецессивно (АР). Все гены, ответственные за развитие СДФС, картированы, но идентифицированы только 6 из них. Белковые продукты этих генов выполняют разнообразные функции: являются субъединицами ионных и субстратзависимых каналов мембраны нейронов, активаторами путей сигнальной трансдукции клетки, а также ферментами, участвующими в биосинтезе нейрональных белков. Поскольку к настоящему времени идентифицировано только 6 генов из 12, определение точного генетического варианта в данной группе возможно лишь для части больных с изолированными ФС.

Генерализованные эпилепсии с фебрильными судорогами плюс. ГЭФС+ – группа генетически гетерогенных заболеваний с АД-типом наследования. Большинство генов, ответственных за возникновение этих эпилепсий, характеризуются неполной пенетрантностью [7]. Клинические проявления заболеваний из группы ГЭФС+ весьма разнообразны. В большинстве случаев они манифестируют в возрасте от 6 мес до 6 лет и характеризуются полиморфными генерализованными судорогами в сочетании с фебрильными пароксизмами [2, 7]. В литературе разные группы ис-

Таблица 1. Генетические варианты семейных доброкачественных фебрильных судорог

Тип	ОМIM типа	Ген	ОМIM гена	Локус	Наследование
1	121200	<i>KCNQ2</i>	602235	8q13–q21	Аутосомно-доминантное
2	602477	–	–	19p	Аутосомно-доминантное
3А	604403	<i>SCN1A</i>	182389	2q24	Аутосомно-доминантное
3В	613863	<i>SCN9A</i>	603415	2q24	Аутосомно-доминантное
4	604352	<i>GPR98</i>	602851	5q14	Аутосомно-доминантное
5	609255	–	–	6q	Аутосомно-доминантное
6	609253	–	–	19p	Аутосомно-доминантное
7	611515	–	–	21q22	Аутосомно-доминантное
8	611277	<i>GABRG2</i>	137164	5q31	Аутосомно-доминантное
9	611634	–	–	3p24	Аутосомно-доминантное
10	612637	–	–	3q26	Аутосомно-доминантное
11	614418	<i>CPA6</i>	609562	8q13.2	Аутосомно-рецессивное

Таблица 2. Генетические варианты генерализованных эпилепсий с фебрильными судорогами плюс

Тип	ОМIM типа	Ген	ОМIM гена	Локус
1	604233	<i>SCN1B</i>	600235	19q13
2	604403	<i>SCN1A</i>	182389	2q24.3
3	611277	<i>GABRG2</i>	137164	5q34
4	609800	–	–	2p24
5	613060	<i>GABRD</i>	137163	1p36
6	612279	–	–	8p21
7	613863	<i>SCN9A</i>	603415	2q24.3
8	613828	–	–	6q16.3

следователей высказывают различные мнения о тяжести течения заболеваний из группы ГЭФС+. Так, по мнению одних авторов, им свойственно относительно доброкачественное течение, в то время как другие считают, что в большинстве случаев такие эпилепсии сопровождаются фармакорезистентными судорожными пароксизмами, нередко приводящими к снижению интеллекта [19].

К настоящему времени эта группа ИЭ включает 8 генетических вариантов, представленных в табл. 2. Все гены в группе ГЭФС+ локализованы, но идентифицированы лишь 5 из них. Все продукты идентифицированных генов формируют структуру ионных и лигандзависимых (ГАМКергических) каналов мембран нейронов. Таким образом, определение точного генетического варианта в данной группе ИЭ возможно лишь для части больных.

Моногенные ранние эпилептические энцефалопатии. Согласно определению Международной противоэпилептической лиги эпилептические энцефалопатии

характеризуются тяжелым прогрессирующим течением с наличием частых полиморфных приступов, приводящих к выраженной задержке психомоторного развития и очаговой неврологической симптоматике.

Впервые эту группу тяжелых форм эпилепсий описали в 1976 г. S. Ohtahara и соавт. [23]. Первые признаки заболевания в большинстве случаев возникают в неонатальном или раннем детском возрасте, однако у части больных манифестация заболевания возможна до 15 лет. Клинические проявления варьируют от эпилептических спазмов и миоклоний до комбинации тонических, атонических, клонических судорог и абсансов, резистентных к стандартной антиэпилептической терапии [8, 10, 14]. На ЭЭГ часто регистрируется специфический паттерн «вспышка–угнетение». РЭЭ в 75 % случаев трансформируются в синдром Веста, и тогда на ЭЭГ регистрируется специфическая гипсаритмия.

Эта группа включает 35 генетических вариантов, но дебютировать ФС могут лишь 10 (табл. 3). Среди них имеют АД-тип наследования только 7 генетиче-

Таблица 3. Генетические варианты ранних эпилептических энцефалопатий с фебрильными пароксизмами в дебюте

Тип	ОМIM типа	Ген	ОМIM гена	Локус	Наследование
6	607208	<i>SCN1A</i>	182389	2q24.3	Аутосомно-доминантное
9	300088	<i>PCDH19</i>	300460	Xq22.1	X-сцепленное рецессивное
11	613721	<i>SCN2A</i>	182390	2q24.3	Аутосомно-доминантное
13	614558	<i>SCN8A</i>	600702	12q.13	Аутосомно-доминантное
16	615338	<i>TBC1D24</i>	613577	16p13	Аутосомно-рецессивное
17	615473	<i>GNAO1</i>	139311	16q.12	Аутосомно-доминантное
19	615744	<i>GABRA1</i>	137160	5q34	Аутосомно-доминантное
24	615871	<i>HCN1</i>	602780	5p12	Аутосомно-доминантное
32	616366	<i>KCNA2</i>	176262	1p13	Аутосомно-доминантное
34	616645	<i>SLC12A5</i>	606726	20q13	Аутосомно-рецессивное

ских вариантов, остальные 3 наследуются рецессивно, причем 1 из них — сцепленно с полом. Гены всех вариантов этой группы идентифицированы и определены их белковые продукты, что существенно увеличивает возможности точной диагностики определенного генетического варианта, а также позволяет проводить разработку патогенетической терапии [21].

*Примером диагностики генетического варианта РЭЭ, дебютирующего фебрильными пароксизмами, может служить история болезни 9-месячного **больного В**. Мальчик осмотрен по поводу жалоб родителей на судорожные приступы, не купирующиеся приемом противосудорожных препаратов, и задержку формирования моторных и предречевых навыков. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза и угрозы прерывания на сроке 4 нед. Роды срочные, самостоятельные. При рождении масса тела 3270 г, рост 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В 2,5 мес у ребенка на фоне течения острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) с гипертермией впервые были отмечены фебрильные судорожные приступы, которые в последующем трансформировались в афебрильные правосторонние миоклонии. При объективном осмотре ребенок в сознании, взгляд фиксирует недостаточно хорошо, предмет прослеживает кратковременно, не гулит, гипомимичен, эмоционально обеднен, сидит неуверенно, не стоит. Мышечный тонус с тенденцией к гипертонусу по пирамидному типу в правых конечностях на фоне тенденции к гипотонии мышц спины и шеи. Сухожильные рефлексы несколько оживлены, без четкой разницы сторон. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга структурной патологии и объемных образований не выявлено. На ЭЭГ (исследование проводилось в течение нескольких часов) эпилептическая активность не зарегистрирована.*

*В результате ДНК-анализа обнаружена мутация 4880delA в гетерозиготном состоянии в гене *SCN1A*, ответственном за развитие РЭЭ, тип 6. Этот генетический вариант считается одним из наиболее распространенных в данной группе заболеваний и больше известен клиницистам как синдром Драве. Заболевание наследуется АД, манифестирует на 1-м году жизни с возникновения миоклоний или генерализованных тонико-клонических судорог. Все случаи заболевания спорадические, так как больные не оставляют потомства. Эпилептические пароксизмы часто провоцируются повышением температуры тела или приемом горячей ванны и резистентны к терапии антиэпилептическими препаратами. В начальных стадиях заболевания при проведении ЭЭГ эпилептическая активность, как правило, не регистрируется. Генерализованные комплексы спайк—волна возникают спустя несколько месяцев или лет после дебюта заболевания. На 2-м году жизни в клинической картине отмечается присоединение очаговой неврологической симптоматики в виде пирамидных симптомов*

и расстройств координации в сочетании с регрессом приобретенных психоречевых навыков [9].

Описанные к настоящему времени мутации в гене *SCN1A*, кодирующем α -субъединицу натриевого канала, могут обладать различными эффектами. Например, часть мутаций обуславливают усиление функции канала, приводя к его длительному открытию, другие ослабляют функцию канала и тем самым затрудняют его открытие, что необходимо учитывать при планировании лечебных мероприятий. Кроме того, показано, что мутации в этом гене могут приводить к развитию не только синдрома Драве, но и еще 3 клинических фенотипов: СДФС типа 3А, ГЭФС+ типа 2 и гемиплегической мигрени, которые являются аллельными вариантами [11]. Это обуславливает необходимость анализа характера нарушения функции белкового продукта гена *SCN1A* в результате возникновения определенной мутации на экспериментальных моделях.

Систематика наследственных заболеваний в группе симптоматических эпилепсий, сопровождающихся фебрильными судорогами

Симптоматические эпилепсии (СЭ) — группа генетически гетерогенных и клинически полиморфных заболеваний, обусловленных структурными или метаболическими нарушениями в ЦНС, в симптомокомплекс которых входят судороги. Судорожные пароксизмы, провоцируемые повышением температуры тела, описаны у больных в нескольких группах СЭ, в том числе при хромосомных синдромах, наследственных болезнях обмена веществ и дегенеративных заболеваниях нервной системы, а также при моногенных наследственных синдромах и пороках развития головного мозга. Каждая из этих групп представлена множеством генетических вариантов, для большинства из которых идентифицированы гены, ответственные за их возникновение, и определен их белковый продукт.

Рассмотрим клинико-генетические характеристики 2 групп СЭ, сопровождающихся ФС.

Наследственные болезни обмена, сопровождающиеся фебрильными судорогами. Наследственные болезни обмена (НБО) — обширная группа моногенных заболеваний, обусловленных мутациями структурных генов, под контролем которых осуществляется синтез белков, выполняющих функции ферментативного катализа, транспорта субстратов или иммунной защиты. Клинические проявления в этой группе заболеваний обусловлены ошибками метаболизма субстратов, синтезированных в организме или вводимых извне. В основе патогенеза большинства НБО лежит накопление продуктов, предшествующих ферментативному блоку, или отсутствие конечных продуктов метаболизма. НБО представлены 11 группами, 7 из которых

включают заболевания, сопровождающиеся ФС: аминоацидурии, органические ацидурии, лизосомные и пероксисомные заболевания, врожденные нарушения гликозилирования, митохондриальные заболевания и редко — заболевания из группы нарушения обмена витаминов и минералов.

Наиболее часто ФС возникают у больных с нейрональными цероидными липофусцинозами, которые относятся к лизосомным болезням накопления. Они представлены 10 генетическими вариантами с различным возрастом начала и характеризуются регрессом психомоторного развития, прогрессирующей деменцией, амблиопией или амаврозом, глухотой, судорогами и разнообразной очаговой неврологической симптоматикой.

Примером диагностики заболевания из этой группы может быть история болезни мальчика П., осмотренного в 4 года 8 мес по поводу жалоб на судорожные пароксизмы и регресс приобретенных навыков. Из анамнеза известно, что ребенок от нормально протекавшей беременности; от 1-х срочных самостоятельных родов. При рождении масса тела 3350 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричал сразу, грудь взял активно. Со слов матери, до 3 лет ребенок рос и развивался по возрасту. В 3 года на фоне течения ОРВИ, сопровождавшейся гипертермией, впервые возникли фебрильные пароксизмы. В последующем на фоне полного здоровья у ребенка периодически возникали полиморфные афебрильные судорожные приступы, по поводу которых был назначен препарат вальпроевой кислоты (депакин) в средней возрастной дозировке с кратковременным эффектом. В течение следующего года появились выраженные признаки поражения ЦНС в виде нарушения координации и пирамидной симптоматики в нижних конечностях, больше выраженной слева. Ребенок постепенно стал утрачивать приобретенные двигательные и психоречевые навыки. При проведении МРТ головного мозга обнаружены арахноидальная ликворная киста в проекции правой лобной доли, атрофические изменения в мозжечке, нарушение формирования кортикального слоя в проекции правой лобной доли. На глазном дне выявлены признаки частичной атрофии зрительных нервов. На ЭЭГ отмечено региональное замедление биоэлектрической активности в правой височной доле с генерализованными вспышками пик — медленная волна. При объективном осмотре: ребенок самостоятельно не ходит, не стоит. Навыков опрятности, самообслуживания и речи нет. Инструкции не выполняет. В покое отмечается горизонтальный нистагм с появлением ротаторного компонента при попытке прослеживания за предметом и наружная офтальмоплегия. Сухожильные рефлексы с ног усилены, с патологическими стопными знаками.

При проведении экзомного секвенирования по эпилептической панели генов выявлены 2 мутации в компанд-

гетерозиготном состоянии в гене MFSD8, ответственном за развитие нейронального цероидного липофусциноза, тип 7 (OMIM 610951). Одна из мутаций, выявленная в экзоне 12 (p.Glu381Ter), описана ранее и приводит к появлению сайта преждевременной терминации трансляции в аминокислотной позиции 381. Вторая мутация (с.754+2T>A) выявлена в 8-м интроне гена и приводит к нарушению канонического сайта сплайсинга. Ген MFSD8 картирован на хромосоме 4q28, продуктом его экспрессии является транспортный белок лизосом. Заболевание наследуется АР и манифестирует в возрасте от 1,5 до 7 лет с появления судорог, развития атрофии зрительных нервов, регресса моторного и психоречевого развития. На МРТ головного мозга часто выявляется церебральная и церебеллярная атрофия, также возможно снижение плотности вещества мозга в области таламуса и базальных ганглиев.

Наследственные моногенные синдромы, сопровождающиеся фебрильными судорогами. К настоящему времени описано 54 наследственных синдрома, в клинической картине которых отмечаются судороги [13]. Наиболее распространенными из них являются синдромы Корнелии де Ланге, Секкеля, Рубинштейна—Тейби и др. Кроме того, судорожные пароксизмы, в том числе провоцируемые повышенной температурой, могут регистрироваться у больных с наличием так называемой неспецифической умственной отсталости. К настоящему времени в этой группе выделяют более 100 генетических вариантов, в структуре 62 из которых отмечено сочетание интеллектуального дефицита и судорожных пароксизмов.

Примером диагностики генетического варианта в этой группе заболеваний может служить история болезни 10-летнего мальчика Ф., осмотренного по поводу жалоб на грубую задержку психоречевого развития и нарушения походки. Из анамнеза известно, что ребенок от физиологически протекавшей беременности, срочных самостоятельных родов. При рождении кричал сразу, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, масса тела 3150 г, рост 52 см. Раннее моторное развитие протекало с некоторой задержкой: садится самостоятельно с 10 мес, ходит с 2 лет. Психоречевое развитие в настоящее время с выраженной задержкой. В возрасте 1 года, 3 и 9 лет у ребенка отмечались фебрильные пароксизмы. В настоящее время обучается в школе VIII типа, успеваемость низкая. При объективном осмотре выявлены лицевые дизморфии: высокий лоб, широкое лицо, гипертелоризм, запавшая переносица, большой нос с мясистым кончиком, короткий фильтр, глубокий губной желобок, полные губы, оттопыренные, деформированные ушные раковины. Гипоспадия, крипторхизм. В неврологическом статусе без очаговой симптоматики. Легкая диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Походка неуверенная. Ходит на широко расставленных

ногах, руки согнуты в локтях, ладони повернуты вверх. Интеллект снижен. Речь скудная.

При проведении экзомного секвенирования по эпилептической панели, разработанной в клинике «Геномед», выявлена ранее не описанная нуклеотидная замена в 1-м интроне рядом с 69-м экзоном гена *ZEB2*, ответственным за возникновение синдрома Мовата–Уилсон (OMIM 235730). Этот синдром с АД-типом наследования впервые описали Д. Моват и М. Уилсон в 1998 г. у умственно отсталых детей с микроцефалией и характерным лицом [22]. Его отличительными признаками являются умеренная или тяжелая умственная отсталость с задержкой развития моторной речи, микроцефалия, мышечная гипотония, ходьба на широко расставленных ногах, судороги, дизморфические черты строения лица. Довольно часто у больных встречаются болезнь Гишпрунга (62 %), пороки развития сердечно-сосудистой системы (45 %), аномалии почек и мочевых путей, у мальчиков – гипоспадия и крипторхизм [32, 33]. Отсутствие речи, добродушность и улычивость в сочетании с широкой расстановкой ног и характерным положением согнутых рук при ходьбе сближают данное заболевание с синдромом «улыбающейся куклы», что требует исключения синдрома Мовата–Уилсон у всех больных с неподтвержденным синдромом Ангельмана.

Современные способы диагностики наследственных моногенных заболеваний и синдромов, сопровождающихся фебрильными судорогами

Выраженная генетическая гетерогенность заболеваний и синдромов, сопровождающихся судорогами, создает значительные проблемы, затрудняя точную диагностику генетического варианта, определение генетического статуса родственников пробанда, проведение пренатальной диагностики, а также разработку методов этиопатогенетической терапии. Для преодоления этой проблемы и снижения экономических затрат на проведение диагностики отдельного генетического варианта в последние годы разработан и активно внедряется в практическую работу метод **секвенирования нового поколения (next-generation sequencing, NGS)**. Его технология позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома благодаря беспрецедентной пропускной способности и широте охвата, что является главным отличием от более ранних методов секвенирования. В результате использования NGS возможно одновременное тестирование мутаций в 97 % экзонов и сплайс-зонах, в том числе в генах значительного размера [15].

Для облегчения диагностики формы эпилепсии и значительного снижения стоимости экзомного секвенирования целесообразно использование генных панелей, которые включают несколько десятков или сотен генов, ответственных за развитие заболеваний со сходной клинической картиной [29]. В нашей

стране впервые в лаборатории «Геномед» создана панель «Наследственные эпилепсии», включающая 448 моногенных заболеваний, сопровождающихся судорогами. В нее входят:

- 201 генетический вариант НБО (митохондриальные, пероксисомные, лизосомные болезни, органические ацидурии, аминокислотопатии, болезни нарушения гликозилирования, нарушения цикла мочевины и др.);
- 70 генетических вариантов ИЭ;
- 54 генетических варианта моногенных наследственных синдромов;
- 39 генетических вариантов моногенных пороков развития мозга (порэнцефалии, голопрозэнцефалии, полимикрогирии, микроцефалии, кортикальные дисплазии, лиссэнцефалии);
- 22 генетических варианта, связанных с нейродегенеративными заболеваниями нервной системы;
- 62 генетических варианта неспецифической умственной отсталости в сочетании с судорогами.

Однако экзомное секвенирование имеет ряд ограничений:

- только 85–95 % всех мутаций сосредоточены в кодирующих участках (экзонах) и прилегающих сайтах сплайсинга, остальные мутации локализируются в интронах (некодирующих участках) и промоторных областях;
- не все гены, ответственные за возникновение наследственных эпилепсий, идентифицированы;
- не всегда известна связь гена с заболеванием;
- технически невозможно определить некоторые типы мутаций (экспансия тринуклеотидных повторов, мутации в митохондриальном геноме, однородительские дисомии, мутации в псевдогене, мутации, приводящие к изменению числа копий генов, гетерозиготные делеции/дупликации в масштабе экзонов, мутации в генах, имеющих паралоги (псевдогены), хромосомные перестройки и анеуплоидия);
- некоторые гены или участки генов при экзомном секвенировании «прочитываются» недостаточно хорошо (разная глубина «прочтения» отдельных экзонов), что может привести к пропуску мутаций.

Также существуют определенные трудности трактовки результатов NGS:

- выявляется большое число нуклеотидных замен, не описанных в базах данных как полиморфизмы, что затрудняет отличие их от мутаций;
- выявляются ранее не описанные замены в генах, с неизвестным клиническим значением, патогенность которых необходимо подтвердить, обследуя родственников пробанда;
- обнаруживаются изменения в генах, которые не приводят к заболеваниям с клинической картиной, обнаруживаемой у пробанда;
- при обнаружении 2 замен в 1 гене невозможно определить, находятся ли они в *цис*- или *транс*-поло-

жении, что может приводить к ошибкам при диагностике АР-заболевания.

Таким образом, использование экзомного секвенирования нового поколения позволяет существенно повысить эффективность диагностики отдельных генетических вариантов моногенных заболеваний, сопровождающихся эпилепсией, но имеет ряд ограничений. Трактовка результатов секвенирования должна предполагать наличие хорошей службы биоинформатики, работающей в тесном контакте с врачом-генетиком.

Еще одним эффективным способом диагностики наследственной патологии является **хромосомный микроматричный анализ**. Использование этого метода позволяет одновременно регистрировать микроделеции и микродупликации, в том числе нескольких экзонов гена, в структуре всех хромосом. С помощью него можно диагностировать более 380 синдромов и заболеваний, 76 из которых имеют в клинической картине ФС [18].

Хромосомный микроматричный анализ для диагностики наследственных заболеваний и синдромов, сопровождающихся ФС, может быть использован, если:

- предполагается наличие хромосомного синдрома;
- предполагается наличие АР-заболевания, а при молекулярном анализе выявлена лишь 1 мутация в гетерозиготном состоянии;
- на основании специфических фенотипических особенностей предполагается наличие наследственного синдрома или заболевания с судорогами с АД-типом наследования, при котором основным или частым типом мутации являются протяженные делеции или дупликации.

*Примером диагностики заболевания из группы микроделеционных синдромов может служить история болезни 6-летнего **больного Ю.** Мальчик осмотрен по поводу жалоб на полиморфные судороги, в том числе возникающие при повышении температуры тела выше 38 °С, задержку психоречевого и моторного развития. Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне повышенного тонуса матки. Роды в срок, масса тела 2800 г, рост 48 см. Закричал сразу. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Задержка психомоторного развития отмечалась с рождения. Сидит с 1 года, ходит с 2,5 лет. Первый судорожный приступ возник на фоне течения ОРВИ с гипертермией в возрасте 1,5 года. В последующем фебрильные пароксизмы неоднократно повторялись, а также изредка возникали афебрильные тонико-клонические приступы при засыпании. В течение 6 мес на фоне приема левитирацетам (кепры) в возрастной дозировке судорожных приступов отмечено не было. При объективном осмотре: навыки опрятности и самообслуживания сформированы*

*плохо. Речи нет. Микроцефалия (окружность головы 48 см). Волосы очень светлые, множественные стигмы: макростомия, большой бульбовидный нос, короткий фильтр, глазной гипертелоризм, пахово-мошоночные грыжи, брахидактилия. Мышечный тонус с тенденцией к диффузной мышечной гипотонии. Сухожильные рефлексы живые, без четкой разницы сторон. Ходит на широко расставленных ногах, руки согнуты в локтевых суставах и развернуты ладонями вверх. Периодически возникают стереотипные движения в руках по типу «взмаха крыльев» и блуждающая беспричинная улыбка. При проведении ЭЭГ-мониторинга выявлена биокципитальная эпилептиформная активность без клинических проявлений эпилептических приступов. На МРТ головного мозга отмечена асимметрия гиппокампов и сглаженность их внутренней структуры. При проведении хромосомного микроматричного анализа обнаружена микроделеция на длинном плече (q) хромосомы 15 с позиции 23 290 787 до позиции 28 704 050, захватывающая регионы 15q11.2–13.1, размером 5 413 263 п. н. В зоне выявленного дисбаланса находится ген *UBE3A*, ответственный за развитие синдрома Ангельмана (OMIM 105830).*

Это заболевание было описано Н. Angelman в 1965 г. [5]. Его отличительными признаками являются умеренная или тяжелая умственная отсталость с задержкой моторного и речевого развития, микроцефалия, мышечная гипотония, атаксия, стереотипии в виде взмахов рук, хлопанья в ладоши, кручения кистями, нарушения поведения, трудности контакта с социумом, судороги, дизморфические черты лица. Как правило, структурных изменений в головном мозге больного не обнаруживают, а на ЭЭГ выявляется высокоамплитудная медленноволновая активность (2–3 Гц), преимущественно в лобных отделах головного мозга. Судорожные пароксизмы часто возникают в возрасте от 18 до 24 мес и провоцируются даже умеренным повышением температуры тела [12]. Этот синдром относится к группе патологий геномного импринтинга. Приблизительно в 70 % всех случаев заболевания его возникновение обусловлено делецией участков длинного плеча материнской хромосомы 15 [31], в 2 % — дисомией по отцовской хромосоме 15, в 25 % — точковыми мутациями в гене *UBE3A*.

Заключение

Таким образом, использование современных молекулярно-генетических методов (экзомного секвенирования и хромосомного микроматричного анализа) позволяет значительно повысить эффективность диагностики определенного генетического варианта из группы ИЭ и СЭ, что делает возможной профилактику возникновения повторных случаев заболевания в отягощенных семьях и, вероятно, будет способствовать оптимизации терапевтической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 319 с. [Mukhin K. Yu., Petrukhin A.S. Idiopathic forms of epilepsy: systematics, diagnosis, therapy. Moscow: Art-Biznes-Tsentr, 2000. 319 p. (In Russ.)].
2. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Миронов М.Б. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия (справочное руководство для врачей). М.: Системные решения, 2008. 224 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. Epileptic syndromes. Diagnosis and therapy (reference manual). Moscow: Systemnye resheniya, 2008. 224 p. (In Russ.)].
3. Петрухин А.С., Мухин К.Ю., Благодсконова Н.К., Алиханов А.А. Эпилептология детского возраста. М.: Медицина, 2000. 623 с. [Petrukhin A.S., Mukhin K.Yu., Blagoslkonova N.K., Alikhanov A.A. Childhood epileptology. Moscow: Meditsina, 2000. 623 p. (In Russ.)].
4. Темин П.А., Никанорова М.Ю. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 656 с. [Temin P.A., Nikanorova M.Yu. Epilepsy and convulsive syndromes in children. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsina, 1999. 656 p. (In Russ.)].
5. Angelman H. Puppet children: a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965;7:681–8.
6. Baram T.Z., Shinnar Sh. Febrile seizures. Orlando: Academic Press, 2002. P. 337.
7. Bonanni P., Malcarne M., Moro F. et al. Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): clinical spectrum in seven italian families unrelated to *SCN1A*, *SCN1B*, and *GABRG2* gene mutations. *Epilepsia* 2004;45(2):149–58.
8. Capovilla G., Wolf P., Beccaria F., Avanzini G. The history of the concept of epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 8:2–5. DOI: 10.1111/epi.12416.
9. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:543–8.
10. El Achkar C.M., Olson H.E., Poduri A., Pearl P.L. The genetics of the epilepsies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15(7):39. DOI: 10.1007/s11910-015-0559-8.
11. Escayg A., MacDonald B.T., Meisler M.H. et al. Mutations of *SCN1A*, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;24(4):343–5. DOI: 10.1038/74159.
12. Fiumara A., Pittalà A., Cocuzza M., Sorge G. Epilepsy in patients with Angelman syndrome. *Ital J Pediatr* 2010;36:31. DOI: 10.1186/1824-7288-36-31.
13. Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D.T. et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature* 2014;511(7509):344–7. DOI: 10.1038/nature13394.
14. Guerrini R., Pellock J.M. Age-related epileptic encephalopathies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:179–93. DOI: 10.1016/B978-0-444-52898-8.00011-2.
15. Hardies K., Weckhuysen S., De Jonghe P., Suls A. Lessons learned from gene identification studies in Mendelian epilepsy disorders. *Eur J Hum Genet* 2016;24(7):961–7. DOI: 10.1038/ejhg.2015.251.
16. Hauser W.A. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994;35 Suppl 2:S1–6.
17. Hildebrand M.S., Dahl H.H., Damiano J.A. et al. Recent advances in the molecular genetics of epilepsy. *J Med Genet* 2013;50(5):271–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101448.
18. <https://decipher.sanger.ac.uk>.
19. Khair A.M., Elmagrabi D. Febrile seizures and febrile seizure syndromes: an updated overview of old and current knowledge. *Neurol Res Int* 2015;2015:849341. DOI: 10.1155/2015/849341.
20. Lu Y., Wang X. Genes associated with idiopathic epilepsies: a current overview. *Neurol Res* 2009;31(2):135–43. DOI: 10.1179/174313209X393942.
21. Mercimek-Mahmutoglu S., Patel J., Cordeiro D. et al. Diagnostic yield of genetic testing in epileptic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2015;56(5):707–16. DOI: 10.1111/epi.12954.
22. Mowat D.R., Croaker G.D., Cass D.T. et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22–q23. *J Med Genet* 1998;35(8):617–23.
23. Ohtahara S., Ishida T., Oka E. et al. On the specific age dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. No to Hattatsu 1976;8:270–9.
24. Oka E., Ishida S., Ohtsuka Y., Ohtahara S. Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application of international classification of epilepsies and epileptic syndromes (ILAE, 1989). *Epilepsia* 1995;36(7):658–61.
25. Orhan G., Bock M., Schepers D. et al. Dominant-negative effects of *KCNQ2* mutations are associated with epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2014;75(3):382–94. DOI: 10.1002/ana.24080.
26. Panayiotopoulos C.P. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Bladon Medical Publishing, 2005. 417 p.
27. Shinnar S., Glauser T.A. Febrile seizures. *J Child Neurol* 2002;17 Suppl 1:S44–52.
28. Scheffer I.E., Berkovic S.F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120(Pt 3):479–90.
29. Sun Y., Ruivenkamp C.A., Hoffer M.J. et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat* 2015;36(6):648–55. DOI: 10.1002/humu.22783.
30. Tsuboi T. Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia* 1988;29(2):103–10.
31. Valente K.D., Koiffmann C.P., Fridman C. et al. Epilepsy in patients with Angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11–13. *Arch Neurol* 2006;63(1):122–8. DOI: 10.1001/archneur.63.1.122.
32. Wakamatsu N., Yamada Y., Yamada K. et al. Mutations in *SIP1*, encoding Smad interacting protein-1, cause a form of Hirschsprung disease. *Nat Genet* 2001;27(4):369–70. DOI: 10.1038/86860.
33. Zweier C., Albrecht B., Mitulla B. et al. “Mowat-Wilson” syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomalies-mental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene. *Am J Med Genet* 2002;108(3):177–81.

Проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические аналоги: фокус на Топамакс (обзор литературы и описание случая)

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

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на достаточно высокую эффективность лечения эпилепсии (в целом у 65–70 % пациентов удается достичь ремиссии или значительного снижения частоты приступов), сохраняются проблемы, связанные с необходимостью длительного и регулярного приема антиэпилептических препаратов: приверженность терапии, правильное выполнение рекомендаций врача, переносимость лечения и влияние терапии на качество жизни пациента.

Один из аспектов этой проблемы — очень распространенная тенденция к замене оригинальных антиэпилептических препаратов на их генерические аналоги, имеющие менее высокую стоимость, но и менее предсказуемые эффективность и переносимость. Авторы представляют обзор литературы, посвященной проблеме взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов, и описание собственного наблюдения.

Ключевые слова: эпилепсия, антиэпилептический препарат, оригинальный препарат, генерический препарат, биоэквивалентность, эффективность лечения, переносимость лечения

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-42-51

THE PROBLEMS ASSOCIATED WITH SWITCHING BRAND-NAME ANTIEPILEPTIC DRUGS TO GENERICS: A FOCUS ON TOPAMAX: A REVIEW OF LITERATURE AND A CASE REPORT

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

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia;

Despite the rather high efficiency of treatment for epilepsy (overall, 65–70 % of patients can achieve remission or show a considerable decrease in the frequency of seizures), there remains a challenge due to the need to use antiepileptic drugs long and regularly: therapy adherence, compliance, treatment tolerability, and impact of therapy on quality of patient's life.

One of the aspects of this problem is a very common tendency to switch brand-name antiepileptic drugs to their generics that are less expensive, but also less predictably effective and tolerable. The authors review the literature on the interchangeability of brand-name and generic drugs and describe their case.

Key words: epilepsy, antiepileptic drug, brand-name drug, generic drug, bioequivalence, efficiency of treatment, tolerability of treatment

Несмотря на достаточно высокую эффективность лечения эпилепсии (в целом у 65–70 % пациентов удается достичь ремиссии или значительного снижения частоты приступов) [1, 2], сохраняются проблемы, связанные с необходимостью длительного и регулярного приема антиэпилептических препаратов (АЭП): приверженность терапии, правильное выполнение рекомендаций врача, переносимость лечения и влияние терапии на качество жизни пациента (в целом и на разные аспекты качества жизни).

Один из аспектов этой проблемы — очень распространенная тенденция к замене оригинальных АЭП на их генерические аналоги, имеющие менее высокую стоимость, но и менее предсказуемые эффективность и переносимость.

Общие закономерности, объясняющие возможность ухудшения эффективности и/или переносимости терапии при применении генерических антиэпилептических препаратов

Принципиальное отличие между оригинальным и генерическим препаратами состоит в том, что оригинальный препарат регистрируют с предоставлением всех данных по клинической эффективности и безопасности, полученных на всех стадиях исследования молекулы. Генерический препарат регистрируют по результатам исследования его биоэквивалентности оригинальному или другому генерическому препарату. Генерический препарат должен содержать те же активные вещества, что и оригинальный препарат (бренд), в той же дозе и той же лекарственной форме, однако

может отличаться способом производства, входящими в состав вспомогательными веществами и внешним видом, что может приводить к изменению уровня абсорбции в желудочно-кишечном тракте и сказываться на фармакокинетике препарата в целом.

Постановлениями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency) определены стандарты, касающиеся лицензирования генерических препаратов. Генерический препарат можно считать эквивалентным оригинальному, если 90 % доверительные интервалы (ДИ) средних значений нескольких основных фармакокинетических параметров генерического препарата не выходят за пределы 80–125 % от аналогичных показателей для оригинального препарата. Генерический препарат считается терапевтически эквивалентным оригинальному препарату, если он содержит то же количество активного вещества в той же лекарственной форме и соответствует тем же стандартам силы действия, качества, чистоты и идентичности [5–9, 11, 17, 18, 23, 25]. Для определения биоэквивалентности используют 2 основных фармакокинетических показателя: площадь под кривой концентрации вещества (у генерического препарата она может составлять 90 % от показателя оригинального препарата) и максимальную концентрацию (у генерического препарата она может колебаться от 80 до 125 % от максимальной концентрации оригинального препарата) [7–9, 11].

Биоэквивалентность генерических препаратов чаще всего оценивают на здоровых добровольцах, которые не получают других лекарственных средств. Таким образом, вывод о биоэквивалентности делают без учета возможных лекарственных взаимодействий и изменения фармакокинетики в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. Пациенты с эпилепсией получают АЭП длительно, а биоэквивалентность исследуется главным образом при однократном приеме препаратов. В связи с этим экстраполяция полученных данных на популяцию пациентов с эпилепсией и заявленная биоэквивалентность генерического препарата оригинальному достаточно относительны. Особенно опасны колебания концентрации для препаратов с узким терапевтическим диапазоном (небольшая разница между терапевтической и токсической концентрациями препарата в сыворотке). В итоге колебания концентрации препарата в крови могут быть клинически значимыми.

Переход с оригинального препарата на более дешевый генерический может снизить стоимость лечения (что возможно и допустимо во многих сферах медицины), однако в отношении АЭП следует соблюдать особую осторожность [10, 14, 21]. Это связано с опре-

деленными особенностями течения эпилепсии и ее лечения, которые осложняют переход с оригинальных препаратов на генерические [9, 17, 24], включая следующие.

1. Необходимость длительного (многолетнего, а иногда пожизненного) и регулярного приема препарата — в связи с этим очень важна доступность препарата в аптечной сети, и особое значение приобретают стабильность терапевтического ответа и безопасность длительной терапии.

2. Изменение дозы АЭП должно проводиться очень медленно и постепенно, поскольку пациенты с эпилепсией крайне чувствительны к изменению концентрации АЭП в крови как в сторону повышения, так и в сторону снижения.

3. Узкий терапевтический диапазон АЭП — необходимым условием достижения терапевтической эффективности препарата является поддержание его концентрации в узких границах. Отклонения, даже небольшие, от этого терапевтического диапазона могут повышать риск неблагоприятных исходов лечения. Колебания концентрации АЭП в крови приводят к ухудшению эффективности или переносимости лечения.

4. Возможно появление побочных реакций (например, аллергических реакций на красители) при изменениях во вспомогательных компонентах препарата.

5. Исследования биоэквивалентности генерических препаратов проводят на здоровых добровольцах, не получающих других лекарственных средств; как правило, оценивают однократное, а не многократное и длительное введение препарата. Следовательно, результаты этих исследований не могут быть прямо экстраполированы на больных эпилепсией.

6. Эпилептические приступы непредсказуемы, причина их развития часто неясна, а установить причинно-следственную связь между заменой препаратов и рецидивом приступов непросто. С этими сложностями ученые сталкиваются при попытках подтвердить целесообразность перехода на генерические АЭП, и негативное влияние замены АЭП может недооцениваться.

7. Пациенты с эпилепсией часто получают поли-терапию, а также принимают препараты других групп (не считая АЭП). Таким образом, большое значение имеют лекарственные взаимодействия, которые в случаях замены оригинального препарата на генерический трудно предсказуемы (особенно с учетом того, что вывод о биоэквивалентности генерического препарата оригинальному делается на основании результатов исследования у здоровых добровольцев, не получающих других АЭП).

8. Группы риска — дети, пожилые больные, пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями (в том числе принимающие другие препараты), жен-

щины детородного возраста — обладают определенными особенностями фармакодинамики и фармакокинетики АЭП и особенно уязвимы к проявлению негативных последствий замены препаратов.

9. Ремиссия на фоне приема АЭП не является стойким состоянием, возобновление приступов может произойти по многим причинам, и замена торговой версии АЭП может вызвать срыв ремиссии в результате изменения концентрации препарата в крови.

10. Значительное негативное социально-экономическое влияние и последствия для здоровья, связанные с возобновлением приступов и проявлением токсического действия препарата (на фоне изменения концентрации АЭП в плазме при замене препарата).

Особенно проблематична замена одного генерического препарата другим: теоретически два разных генерических препарата могут считаться биоэквивалентными по значениям основных фармакокинетических параметров, но эти значения могут соответствовать противоположным границам диапазона 80–125 %, что вызовет значительные колебания концентрации активного вещества в плазме при замене одного препарата другим.

Особенности АЭП, повышающие риск, связанный с переходом на генерические препараты, и особые группы риска представлены в табл. 1 и 2.

Данные исследований, выявивших проблемы, связанные с применением генерических форм антиэпилептических препаратов

В одном из первых крупных исследований, посвященных последствиям замены оригинального препарата на генерический, проведенном в Великобритании (P. Stawford и соавт., 1996) и включавшем 1333 пациента с эпилепсией, 29 % участников отметили ухудшение состояния при замене препарата. Проблемы (рецидив, увеличение частоты приступов, появление побочных эффектов) чаще возникали при переводе с оригинального препарата на генерические (68 %), чем при переводе с генерического препарата на оригинальный (12 %) или с одного генерического препарата на другой (20 %). У многих пациентов наблюда-

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики антиэпилептических препаратов, которые могут увеличить вероятность возникновения проблем при замене оригинального препарата на генерик [8]

Антиэпилептический препарат	Терапевтический уровень в крови	Фармакокинетические параметры		
		узкий терапевтический индекс	плохая растворимость в воде	нелинейная фармакокинетика
Карбамазепин	4–12 мкг/мл	+	+	+
Фенитоин	10–20 мкг/мл	+	+	+
Вальпроат	50–100 мкг/мл	+	–	+
Фенобарбитал	20–40 мкг/мл	+	–	–
Этосуксимид	40–100 мкг/мл	+	–	+
Габапентин	4–20 мкг/мл	+	–	+
Ламотриджин	4–20 мкг/мл	–	+	–
Леветирацетам	5–40 мкг/мл	+	–	–
Оскарбазепин	10–40 мкг/мл	+	+	–
Топирамат	10–20 мкг/мл	+	+	–
Тиагабин	100–300 нг/мл	+	–	–
Вигабатрин	0.8–36 мкг/мл	+	–	–
Примидон	5–10 мкг/мл	+	+	–
Фелбамат	30–100 мкг/мл	+	+	–
Зонисамид	10–40 мкг/мл	+	+	+

лось сочетание нескольких проблем (например, ухудшение эффективности и переносимости лечения). Проводя экстраполяцию полученных данных на общую популяцию, авторы отметили, что из приблизительно 360 000 людей, получающих лечение по поводу эпилепсии, 106 000 отметят какие-либо проблемы при замене АЭП, что будет сопряжено с огромными экономическими потерями [12].

Таблица 2. Особые категории пациентов, заболеваний и препаратов, для которых замена оригинальных препаратов на генерические не рекомендована в связи с высоким риском ухудшения в результате замены [8]

Категория	Примеры
Пациенты «высокого риска»	Пациенты детского и пожилого возраста; беременные женщины; пациенты, страдающие различными заболеваниями и получающие многочисленные препараты разных групп; одинокие пациенты и др.
Заболевания «высокого риска»	Хронические заболевания; заболевания, течение которых ухудшается после введения препаратов, назначенных для лечения сопутствующих расстройств, и др.
Препараты «высокого риска»	Препараты с узким терапевтическим индексом; требующие индивидуального подбора дозы; вступающие в значимые лекарственные взаимодействия; требующие четкого соблюдения режима приема; требующие титрации дозы

В исследовании M.J. Berg и соавт. (2008) 293 (65 %) из 451 врача сообщили об ухудшении состояния пациентов (срыв ремиссии, увеличение частоты приступов, увеличение частоты визитов к врачу) при замене оригинального АЭП на генерический. В 92 % случаев пациенту вновь был назначен оригинальный препарат, но у 9 % для достижения прежнего контроля над приступами потребовалось увеличить суточную дозу; несмотря на это, у некоторых пациентов приступы сохранялись. Концентрация АЭП в крови при переводе с оригинального карбамазепина на генерический аналог снижалась в среднем на 20–40 %. Из пациентов, имевших водительские права, 88 % после рецидива утратили способность к вождению, 1 больной потерял работу, 9 пропустили несколько рабочих или учебных дней; страх и тревога отмечались в 7 случаях, неудобства для членов семьи – в 4 случаях [11]. Близкие результаты получены в европейском исследовании G. Kramer и соавт. (2007): замена оригинального АЭП на генерический вызывала учащение приступов, а также дополнительные телефонные звонки и визиты к врачу, дополнительные госпитализации и обращения за неотложной помощью, затруднения во взаимоотношениях врача и пациента, недомогания пациента, травмы и другие осложнения (потеря водительских прав, работы, увеличение срока госпитализации). В результате более половины врачей изменили свои представления об идентичности оригинальных и генерических препаратов [18, 19]. В аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в США (A.N. Wilner, 2004), 67,8 % неврологов отметили рецидив приступов у своих пациентов при переходе с оригинального АЭП на генерический, а 56 % – ухудшение переносимости лечения (повышение частоты побочных эффектов) [26].

L.S. Haskins и соавт. (2005) обобщили результаты исследований, проведенных в разных странах: при замене оригинального препарата на генерический чувство дискомфорта возникло у 58 % больных, увеличение частоты приступов отмечалось у 52 %, при этом в половине случаев ухудшение течения эпилепсии оказало, по мнению больных, серьезное негативное влияние на их жизнь. Ухудшение течения эпилепсии 23 % пациентов и 27 % врачей связывали именно с заменой АЭП. Как оказалось, не все пациенты и врачи понимали, что означает термин «генерический препарат». Авторы заключают, что врачи, фармацевты и пациенты должны быть полностью информированы о преимуществах и недостатках перехода с оригинального препарата на генерический [16].

Результаты других исследований [7, 20] показывают, что после перехода на генерический препарат пациенты, получающие антиконвульсанты, значительно чаще возвращаются к оригинальному препарату (более 20 % случаев) по сравнению с получавшими препара-

ты других групп (1,5–2,9 %). Таким образом, именно для пациентов с эпилепсией замена оригинального препарата на генерический сопряжена с наиболее неблагоприятными последствиями. Переход на генерический препарат приводил также к достоверному увеличению дозы АЭП, частоты назначения других АЭП, частоты назначения препаратов других классов, частоты обращения пациента за медицинской помощью, длительности пребывания в стационаре.

Зарубежные научные исследования, в которых были зарегистрированы проблемы (ухудшение эффективности или переносимости лечения) при переходе на другой аналог препарата, представлены в табл. 3.

Проблемы, связанные с переходом на генерические препараты топирамата

Целью исследования M.S. Duh и соавт. (2009) было изучение клинических и экономических последствий перехода на генерические формы топирамата. Проведен анализ данных об исках к медицинским и фармацевтическим учреждениям, поступивших в регистр Régie de l'Assurance-Maladie du Québec с января 2006 г. по октябрь 2007 г. В анализ включали данные о пациентах с эпилепсией, получавших топирамат. Сравнивали данные у пациентов, получавших оригинальный Топамакс, получавших 1 форму генерического топирамата и переходящих на разные формы генерического топирамата [13]. Получены данные о 948 пациентах за 1105 пациенто-лет применения оригинального топирамата, за 233 пациенто-года применения 1 генерической формы топирамата и за 92 пациенто-года применения нескольких форм генерических препаратов. В целом 23 % пациентов, получавших генерики, получали не менее 2 разных форм генерических препаратов. По сравнению с применением оригинального Топамакса использование многочисленных генерических форм ассоциировалось с более высокой частотой обращения к врачу (0,48 против 0,83 визита/пациенто-год; отношение частоты события (incidence rate ratio, IRR) 1,65; 95 % ДИ 1,28–2,13) и увеличением длительности пребывания в стационаре (2,6 против 3,9 дня/пациенто-год; IRR 1,43; 95 % ДИ 1,27–1,60). Те же эффекты наблюдались, хотя и были менее выражены, при употреблении только 1 формы генерического препарата (частота госпитализаций: IRR 1,08; 95 % ДИ 0,88–1,34; длительность госпитализаций: IRR 1,12; 95 % ДИ 1,03–1,23). Риск травмы головы или перелома был почти в 3 раза выше (отношение рисков 2,84; 95 % ДИ 1,24–6,48) после перехода с одного генерика на другой по сравнению с применением оригинального препарата. Общая годовая стоимость медицинского обслуживания в расчете на 1 пациента была выше в период приема генериков по сравнению с приемом оригинальных препаратов ($p = 0,042$).

Таблица 3. Возможные проблемы, связанные с заменой оригинальных антиэпилептических препаратов на генерические, по данным зарубежных исследований [8]

Антиэпилептический препарат	Потенциальные проблемы, связанные с переходом с оригинального на генерический препарат (которые были зарегистрированы в исследованиях)	Исследования
Карбамазепин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Sachdeo, Belendiuk (1987), Welty et al. (1992), Koch, Allen (1987), Hartley et al. (1991), Berg et al. (2008), Hartley et al. (1990)
	Неэффективность терапии	Meyer et al. (1992), Welty et al. (1992), Jain (1993)
	Проявления токсического воздействия и повышение уровня препарата в крови	Gilman et al. (1993), Jumaos et al. (1989), Reunanen et al. (1992)
	Появление побочных эффектов	Neuvonen (1985), Hartley et al. (1990), Olling et al. (1999), Garnett et al. (2005)
Фенитоин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Yamada, Welty (2011), Berg et al. (2008)
	Проявления токсического воздействия и повышение уровня препарата в крови	Soryal, Richens (1992)
	Появление побочных эффектов	Chen et al. (1982)
Вальпроат	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Berg et al. (2008)
	Неэффективность терапии	Margolese et al. (2010), Sherr, Kelly (1998)
	Проявления токсического воздействия и повышение уровня препарата в крови	Levine et al. (2000)
	Появление побочных эффектов	Margolese et al. (2010), Sherwood et al. (1998), Wassef et al. (2005), Zarate et al. (1999), Schwartz et al. (2000)
Леветирацетам	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Armstrong et al. (2010), Fitzgerald, Jacobson (2011), Chaluvadi et al. (2011)
	Появление побочных эффектов	Chaluvadi et al. (2011)
Топирамат	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Duh et al. (2009)
	Появление побочных эффектов	Pineyro-Lopez et al. (2009)
Габапентин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Berg et al. (2008)
Фенобарбитал	Неэффективность терапии	Bankstahl et al. (2013)
Оскарбазепин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Cook et al. (2009)
Ламотриджин	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Makus, McCormick (2007), Nielsen et al. (2008)
	Проявления токсического воздействия и повышение уровня препарата в крови	Srichaiya et al. (2008), Sabroe, Sabers (2008), Nielsen et al. (2008)
	Появление побочных эффектов	Andermann et al. (2007), Makus, McCormick (2007)
Примидон	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Wyllie et al. (1987)
Зонисамид	Повышение частоты приступов и срыва ремиссии	Berg et al. (2008)

Таким образом, результаты исследования M.S. Duh и соавт. (2009) показали, что замена оригинального Топамакса на генерики и применение разных форм генерического топирамата могут приводить к повышению частоты госпитализаций, времени пребывания в стационаре, риска черепно-мозговых травм и переломов, а также общих расходов на лечение больного [13].

P.E. Paradis и соавт. (2009) изучали фармако-экономические последствия замены оригинального топирамата на генерический препарат в Канаде с дальнейшей экстраполяцией полученных данных и расчетом затрат, связанных с введением генерического топирамата, в 4 странах Европы (Франция, Германия, Италия и Соединенное Королевство). Проведен анализ данных об исках, поступивших в базу

данных Régie de l'Assurance Maladie du Québec с января 2006 г. по сентябрь 2008 г., и данных, предоставленных IMS Health (1998–2008 гг.). В исследование были включены пациенты, получившие не менее 2 различных торговых версий топирамата. Проведено открытое когортное исследование для сравнения фармакоэкономических последствий применения оригинального и генерического топирамата. Под наблюдением находились в целом 1164 пациента (средний возраст 39,8 года, 61,7 % женщин), средняя продолжительность периода наблюдения – 2,6 года. После поправки на коварианты период применения генерического топирамата ассоциировался с увеличением количества назначений лекарственных препаратов (другие АЭП: +0,95/пациенто-год; препараты других групп, кроме АЭП: +12,28/пациенто-год; $p < 0,001$), увеличением числа госпитализаций (+0,08/пациенто-год; $p = 0,015$) и продолжительности пребывания в стационаре (+0,51 дня/пациенто-год; $p < 0,001$). Добавочная стоимость лечения (исключая затраты на топирамат) была значительно выше при приеме генерического топирамата ($p = 0,005$). Затраты на лечение в расчете на 1 пациента (исключая затраты на топирамат) были значительно выше при приеме генерического топирамата по сравнению с оригинальным препаратом во всех европейских странах (различия по добавочной стоимости из расчета на пациенто-год: 706–815 евро; $p < 0,001$ по всем критериям сравнения). Общие расходы на лечение после введения генерического топирамата возрастают на 3,5–24,4 % в год [22]. Результаты исследования показали, что введение генерического топирамата приведет к значительному увеличению медицинских затрат в европейских странах.

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании A. Piñeyro-López и соавт. (2009) проводилось сравнение генерической и оригинальной форм топирамата у 28 здоровых добровольцев (мужчины в возрасте 18–45 лет, средний возраст 22,21 года) в Мексике. Участники исследования были рандомизированы для приема оригинального или генерического топирамата (в дозе 100 мг). Препарат вводили однократно утром после 12-часового периода голодания. Далее, после 3 нед, свободных от приема препарата, участники принимали альтернативную форму топирамата (генерический или оригинальный соответственно). После введения препарата в течение 144 ч проводили анализ фармакокинетических показателей, включая максимальную концентрацию препарата C_{max} и площадь под кривой концентрации препарата. В исследовании не было получено достоверных различий по основным фармакодинамическим показателям, в результате препараты были расценены как биоэквивалентные. Однако отмечено некоторое ухудшение переносимости генерического топирамата. Это может

иметь большее значение с учетом регулярного приема АЭП при эпилепсии по сравнению с однократным приемом у здоровых добровольцев. Кроме того, это исследование биоэквивалентности с традиционным дизайном, традиционно малым числом участников (здоровых добровольцев мужского пола) и однократным введением каждого из 2 аналогов демонстрирует сложность экстраполяции полученных данных на популяцию больных эпилепсией в целом (включающую пациентов разного возраста и пола, принимающих препарат регулярно и длительно) [23].

И.Г. Рудакова и соавт. (2011) провели количественный анализ причин срыва медикаментозной ремиссии длительностью более года у 220 взрослых больных эпилепсией (99 мужчин и 121 женщина в возрасте 18–62 лет). Был проведен сравнительный анализ результатов перевода 160 больных с оригинальной формы топирамата (Топамакса) на его генерики (тореал и топсавер). Группу контроля составили 52 больных (31 женщина и 21 мужчина в возрасте от 20 до 58 лет), продолжившие принимать оригинальный препарат Топамакс.

В результате замены препарата срыв ремиссии наступил у 75,6 % пациентов, эпилептический статус – у 3,75 %, неотложная помощь или госпитализация потребовалась 51,9 %. Обратный перевод на оригинальный препарат проведен у 86,2 % пациентов, после этого исходные дозы Топамакса увеличились на 58,0 %. Переход от монотерапии к политерапии проведен у 60,0 %, исходный уровень контроля над приступами был достигнут только у 32,9 % больных [6].

В статье И.Г. Рудаковой (2013) представлены отсроченные результаты переключения с брендовой формы на генерические аналоги топирамата у взрослых больных симптоматической и криптогенной фокальной эпилепсией. Катамнестические данные получены в течение 18–29 мес после переключения у 110 пациентов (49 мужчин и 61 женщина в возрасте от 21 до 70 лет) и 22 пациентов из группы сравнения. Более чем у 50 % пациентов состояние после переключения на генерический топирамат ухудшилось. У 37 % больных с исходной ремиссией сформировалась фармакорезистентная эпилепсия. Пациенты 2 групп, у которых была достигнута ремиссия после стартовой терапии Топамаксом и у которых ремиссия наступила после 2–4 попыток лечения через 18–29 мес после переключения, имели одинаковую частоту фармакорезистентности ($p = 0,803$) и возврата к ремиссии. Увеличение числа АЭП и увеличение доз потребовалось у 73 и 92 % соответственно [5].

В качестве иллюстрации представляем историю болезни наблюдаемого нами пациента.

Пациент К.С., мальчик, 2 года 3 мес, наблюдается в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Свя-

тителя Луки (ИДНЭ) с возраста 1 года с диагнозом: предположительно симптоматическая мультифокальная эпилепсия с приступами по типу аксиальных тонических эпилептических спазмов (часть приступов — с аутоиндукцией), генерализованными судорожными приступами. Задержка психомоторного развития. Аутистикоподобное поведение.

Родители ребенка обратились, когда мальчику был 1 год, с жалобами на приступы в виде коротких кивков, ежедневно, до 10–15 приступов в день.

Мальчик родился от 2-й беременности, в срок, массой тела 3200 г, ростом 52 см. Сразу не закричал, диагностирована церебральная ишемия II степени. После рождения находился в отделении реанимации и интенсивной терапии, 5 сут на искусственной вентиляции легких, затем переведен в отделение патологии беременности. В возрасте 1 мес выписан домой под наблюдение невролога. Отмечался беспокойный сон. Физически развивался по возрасту, хорошо прибавлял в весе. Наблюдался неврологом с диагнозом: последствия перинатального поражения центральной нервной системы, синдром мышечной дистонии, задержка психомоторного развития. В 6 мес госпитализирован в неврологическое отделение для прохождения курса реабилитации, где получил массаж, лечебную физическую культуру, электрофорез и магнитотерапию, а также медикаментозную терапию сосудистыми и ноотропными препаратами (включая кортексин, актовегин). Научился держать голову, переворачиваться на живот и обратно, брал игрушки, интересовался окружающим. В 7 мес после курса реабилитации дебютировали приступы по типу инфантильных спазмов (сначала в виде кивков, затем в виде складывания туловища). Приступы постепенно участились до 20 раз в серию, в день до 5–7 серий. Диагностирован синдром Веста. Начало антиэпилептической терапии в возрасте 8 мес с препарата вальпроевой кислоты (конвулекс), затем переведен на депакин хроносфера; приступы стали реже, но продолжались. В неврологическом статусе у ребенка наблюдался регресс ранее приобретенных навыков, развилась диффузная мышечная гипотония. В возрасте 1 года впервые возник генерализованный тонико-клонический приступ.

При проведении рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) в возрасте 1 года: мультирегиональная высокоамплитудная пик-волновая активность с акцентом в левой затылочной области, периодически с появлением коротких диффузных разрядов.

По данным магнитно-резонансной томографии: умеренная венгеруломегалия; локальные нарушения отсутствуют.

На консультации в ИДНЭ в возрасте 1 года ребенку был назначен топирамат в капсулах с микрогранулами. Принимал оригинальный Топамакс, с постепенным повышением дозы до 7 мг/кг/сут (75 мг в 2 приема). После достижения полной дозы Топамакса в возрасте 1 года

1 мес приступы были купированы. Мальчик начал переворачиваться на живот и обратно, пытаться ползать, играл игрушками, появился эмоциональный лепет.

При проведении контрольного видео-ЭЭГ-мониторинга сохранялась мультирегиональная эпилептиформная активность с тенденцией к диффузному распространению. Клиническая ремиссия сохранялась на протяжении 6 мес, продолжалось приобретение новых навыков.

В возрасте 1 года 7 мес по месту жительства проведена замена Топамакса на генерический топирамат в той же дозе. После этого произошел срыв ремиссии с постепенным нарастанием частоты тонических спазмов до 20 в сутки. Также появились тонические аксиальные приступы. Одновременно при сохранении моторных навыков у ребенка наблюдался аутистический регресс: мальчик перестал реагировать на речь и отзываться на имя, утратил глазной контакт, перестал интересоваться игрушками. Появилось множество стереотипных манипуляций. Интересно, что при видео-ЭЭГ-мониторинге был выявлен новый для ребенка тип приступов — аксиальные приступы с самоиндукцией (ребенок подносит руку к лицу, играет ей, ритмично водит перед глазами, затем замирает, после этого происходит тонический спазм мышц шеи и верхнего плечевого пояса, сопровождающийся коротким кивком). Повышение дозы топирамата до 9 мг/кг/сут, депакина до 50 мг/кг/сут, добавление леветирацетама до 80 мг/кг/сут, а затем и возврат к Топамаксу результата не дали. Приступы сохраняются в прежнем объеме: 10–15 тонических спазмов и 40–60 коротких аксиальных приступов с самоиндукцией. В настоящее время проводится дальнейший подбор противосудорожной терапии.

Таким образом, замена оригинального препарата Топамакс на генерический аналог топирамата привела к срыву ремиссии (сохранявшейся в течение 6 мес именно при назначении Топамакса и сопровождавшейся прогрессом в развитии) и значительному ухудшению в течении заболевания в целом, включая прогрессирующее ухудшение развития ребенка. Важно отметить, что, как это нередко встречается в клинической практике, после срыва ремиссии на фоне изменения терапии у пациентов с тяжелыми формами эпилепсии дальнейшие попытки возврата к предыдущей терапии могут оказаться неэффективными, что и наблюдалось в описанном нами случае.

К сожалению, в нашей стране тенденция к замене оригинальных АЭП на более дешевые генерики принимает большой размах, что влечет за собой драматические последствия для пациентов с эпилепсией.

В 2012 г. вышел Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные пре-

параты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». Согласно ему врачи должны назначать и выписывать рецепты по международному непатентованному названию (МНН) лекарственного средства, а не по его торговому наименованию. С 1 июля 2013 г. данный приказ вступил в силу. Изначально в нем шла речь только об указании МНН в рецептах. Однако 2 декабря 2013 г. было издано приложение (Приказ от 02.12.2013 № 886н), в котором указывается, что и назначения врачей должны делаться по МНН, а не по торговым названиям препаратов [3].

Эти требования значительно ограничивают возможности назначения и применения оригинальных АЭП и, напротив, открывают широкие перспективы для замены оригинальных препаратов на генерики, что при эпилепсии может привести к драматическим последствиям как в отношении ухудшения здоровья и качества жизни больных, так и с точки зрения последующих материальных затрат для пациента и для российского здравоохранения, связанных с ухудшением течения и осложнениями эпилепсии.

Безусловно, прежде всего речь идет о получении бесплатных лекарств для пациентов, имеющих соответствующие льготы. Оригинальные АЭП с катастрофической быстротой исчезают из списка льготных препаратов, уступая место дешевым генерикам. Пациенты могут продолжать самостоятельно покупать помогающий и жизненно необходимый препарат за свои средства, однако не для всех это доступно.

С другой стороны, ограничения уже затрагивают сферу деятельности врача и ограничивают возможности назначения и фиксации в медицинских документах того препарата, который он считает наиболее эффективным (в связи с требованием об указании не только в рецептах, но и в назначениях препарата по МНН).

Между тем назначение АЭП – ответственность и прерогатива врача (S. Shorvon, 2006) [25]. Врач всегда может полагаться на свой опыт и принимать собственное решение при выборе АЭП, наиболее подходящего для конкретного больного (T. Glauser et al., 2006) [15].

В соответствии с Рекомендациями экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии: «У больного в ремиссии следует избегать любой замены препарата (оригинального на дженерик, дженерика на дженерик и дженерика на оригинальный). Замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные явления и социальные последствия для больного» [4].

В Приказе Минздрава России от 20.12.2012 № 1175н предложен путь защиты права пациента принимать оригинальный препарат: «...в случае индивидуальной непереносимости и (или) по жизненным показаниям, по решению врачебной комиссии медицинской организации назначение и выписывание лекарственных препаратов, в том числе не входящих в стандарты медицинской помощи, осуществляется по торговым наименованиям. Решение врачебной комиссии медицинской организации фиксируется в медицинских документах пациента и в журнале врачебной комиссии» [3].

Однако на практике реализация этих возможностей затруднена, сложна и доступна лишь в отдельных государственных медицинских учреждениях.

Результаты многочисленных исследований и собственные наблюдения демонстрируют сложности, связанные с переходом на другой аналог АЭП. В итоге замена оригинального препарата на генерический может привести не к уменьшению, а к увеличению расходов на медицинское обслуживание. Исследования показали, что замена АЭП на их генерические формы имеет значительные негативные последствия как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. Анализ крупных баз данных судебных исков, предъявленных к медицинским учреждениям, показал, что замена АЭП на их генерические версии связана с увеличением заболеваемости и использования ресурсов системы здравоохранения [24]. В то время как однократное переключение с оригинального препарата на генерический может сочетаться с небольшим увеличением общих медицинских затрат, многократные переключения ассоциируются с более выраженным увеличением расходов, возможно, в связи с тем, что различные препараты не биоэквивалентны по отношению друг к другу [24]. Несмотря на различие подходов к решению этой проблемы в разных странах, большинство официальных рекомендаций во всем мире запрещают замену на генерический аналог АЭП в случае хорошего терапевтического эффекта, особенно при достижении ремиссии. Замена на другой аналог АЭП может проводиться только при согласии врача и пациента (получившего полную доступную информацию об особенностях препарата и рисках, связанных с переходом на другой аналог). Также нужно соблюдать осторожность при необходимости перехода на другой аналог препарата у особых категорий пациентов (включая маленьких детей, пожилых больных, беременных женщин, пациентов, страдающих несколькими заболеваниями и получающими множественные препараты разных групп). Рекомендации ведущих мировых научных сообществ представлены в табл. 4.

Таблица 4. Рекомендации по применению оригинальных и генерических антиэпилептических препаратов, включая переход на другой аналог препарата [8]

Страна	Организация	Основные рекомендации
США	Американская академия неврологии (American Academy of Neurology)	Применение генерических антиэпилептических препаратов возможно по рекомендации лечащего врача (перед заменой препарата на другой аналог пациенту рекомендовано проконсультироваться с лечащим врачом)
	Фонд США по изучению эпилепсии (Epilepsy Foundation)	Замена на генерические препараты требует информированности и согласия как врача, так и пациента
	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration)	Можно ожидать, что терапевтически эквивалентные препараты (оригинальные и генерические) будут иметь клинически эквивалентный эффект
	Американское общество исследования эпилепсии (American Epilepsy Society)	Врач, имеющий знания и практический опыт в сфере лечения эпилепсии, на основании современных научных рекомендаций и клинического опыта принимает решение о выборе антиэпилептического препарата и его дозы в целях значительного снижения частоты или прекращения приступов и предупреждения появления значимых побочных эффектов. Замена между аналогами антиэпилептических препаратов запрещена без получения одобрения лечащего врача и согласия пациента
Великобритания	Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (National Institute of Health and Clinical Excellence)	Необходимо соблюдать особую осторожность при применении генерических форм антиэпилептических препаратов, имеющих сложную фармакокинетику, так как замена формы препарата в этом случае может вызвать значительное изменение терапевтического эффекта даже при минимальном изменении абсорбции.
Германия	Германская секция Международной противоэпилептической лиги	Необходимо избегать замены на другой аналог препарата у пациентов с хорошо контролируруемыми приступами. Рассматривать замену антиэпилептического препарата на более дешевый генерический можно только в случае недостаточной эффективности лечения, у пациентов с плохо контролируруемыми приступами. Лучше начинать лечение с антиэпилептического препарата с менее высокой стоимостью. При замене на другой аналог антиэпилептического препарата необходимо контролировать уровень препарата в крови, кроме того, пациент должен быть информирован о возможных рисках, связанных с заменой препарата
Италия	Итальянская секция Международной противоэпилептической лиги	Переход на генерический антиэпилептический препарат возможен в том случае, когда прием оригинального препарата не обеспечивает полный контроль над приступами (достигается лишь частичный эффект лечения). Пациент должен быть информирован об особенностях принимаемого препарата. Замена препарата у пациентов с хорошим контролем приступов не рекомендована
Франция	Противоэпилептическая лига Франции	Антиэпилептические препараты относятся к классу препаратов, ассоциированных с возможными проблемами при замене лекарственных форм. Рекомендовано избегать перехода с оригинальных антиэпилептических препаратов на генерики
Польша	Эпилептологическое общество Польши (Polish Society of Epileptology)	В связи с имеющимся риском ухудшения у пациентов с эпилепсией замена на другой аналог антиэпилептического препарата противопоказана. Фармацевты не должны проводить замену препарата, не информируя лечащего врача. Лечащий врач несет ответственность за предоставление пациенту информации о возможных рисках, связанных с заменой препарата
Шотландия	Шотландское межуниверситетское методическое сообщество (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	Не следует проводить замену на другой аналог антиэпилептического препарата, так как различные аналоги не являются взаимозаменяемыми
Швеция	Государственное фармацевтическое управление Швеции (Swedish Medicinal Products Agency)	Замена на другой аналог антиэпилептического препарата может вызвать ухудшение контроля над приступами
Нидерланды	Общество детской неврологии Нидерландов (Netherlands Society of Child Neurology)	Замена на другой аналог антиэпилептического препарата не рекомендуется

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. и др. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. СПб.: Речь, 2000. 201 с. [Gusev E.I., Belousov Yu.B., Gekht A.B. et al. Treatment of epilepsy: rational dosage of anticonvulsants. St. Petersburg: Rech', 2000. 201 p. (In Russ.)].
2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2010. 720 с. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adult men and women. Moscow: Meditsina, 2010. 720 p. (In Russ.)].
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» (с изменениями и дополнениями). Система «ГАРАНТ». <http://base.garant.ru/70404898/#ixzz4D2yXlAjU>. [The Order of the Ministry of Health of Russia of 20 December, 2012 No. 1175n "On approval of the procedure of appointment and prescribing drugs, forms of prescription forms for drugs, procedures for obtaining these forms, their recording and storage" (as amended). GARANT System. <http://base.garant.ru/70404898/#ixzz4D2yXlAjU>. (In Russ.)].
4. Рекомендации Экспертного совета Российской противэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведенных препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии. Вестник эпилептологии 2013;(1):38–40. [Recommendations of the Expert Council of the Russian League Against Epilepsy on the use of original and generic drugs to treat epilepsy. Vestnik epileptologii = Bulletin of Epileptology 2013;(1):38–40. (In Russ.)].
5. Рудакова И.Г. Отдаленные результаты переключения на генериковые аналоги топирамата у больных эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2013;5(2):6–10. [Rudakova I.G. The postpone results of switching on topiramate generics at patients with epilepsy. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2013;5(2):6–10. (In Russ.)].
6. Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2011;(3):38–43. [Rudakova I.G., Kotov A.S., Belova Yu.A. The use of generic drugs in the treatment of epilepsy as an example of topiramate. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2011;(3):38–43. (In Russ.)].
7. Andermann F., Duh M.S., Gosselin A., Paradis P.E. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. Epilepsia 2007;48(3):464–9. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01007.x.
8. Atif M., Azeem M., Sarwar M.R. Potential problems and recommendations regarding substitution of generic antiepileptic drugs: a systematic review of literature. Springerplus 2016;5:182. DOI: 10.1186/s40064-016-1824-2.
9. Bazil C.W. Epilepsy: Generic substitution: are antiepileptic drugs different? Nat Rev Neurol 2009;5(11):587–8. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.162.
10. Berg M.J. What's the problem with generic antiepileptic drugs: a call to action. Neurology 2007;68(16):1245–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000262876.37269.8b.
11. Berg M.J., Gross R.A., Tomaszewski K.J. et al. Generic substitution in the treatment of epilepsy: case evidence of breakthrough seizures. Neurology 2008;71(7):525–30. DOI: 10.1212/01.wnl.0000319958.37502.8e.
12. Crawford P., Hall W.W., Chappell B. et al. Generic prescribing for epilepsy. Is it safe? Seizure 1996;5(1):1–5.
13. Duh M.S., Paradis P.E., Latremouille-Viau D. et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate. Neurology 2009;72(24):2122–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181aa5300.
14. Gidal B.E. Bioequivalence of antiepileptic drugs: how close is close enough? Curr Neurol Neurosci Rep 2009;9(4):333–7.
15. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006;47(7):1094–120. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
16. Haskins L.S., Tomaszewski K.J., Crawford P. Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy. Epilepsy Behav 2005;7(1):98–105. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.04.005.
17. Heaney D.C., Sander J.W. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. Lancet Neurol 2007;6(5):465–8. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70105-9.
18. Kramer G., Biraben A., Carreno M. et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2007;11(1):46–52. DOI: 10.1016/j.yebeh.2007.03.014.
19. Kramer G., Steinhoff B.J., Feucht M. et al. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. Epilepsia 2007;48(3):609–11. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01084_1.x.
20. LeLorier J., Duh M.S., Paradis P.E. et al. Clinical consequences of generic substitution of lamotrigine for patients with epilepsy. Neurology 2008;70(22 Pt 2):2179–86. DOI: 10.1212/01.wnl.0000313154.55518.25.
21. Liow K., Barkley G.L., Pollard J.R. et al. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. Neurology 2007;68(16):1249–50. DOI: 10.1212/01.wnl.0000259400.30539.cc.
22. Paradis P.E., Latremouille-Viau D., Moore Y. et al. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries. Curr Med Res Opin 2009;25(7):1793–805. DOI: 10.1185/03007990903044374.
23. Piñeyro-López A., Piñeyro-Garza E., Gómez-Silva M. et al. Bioequivalence of single 100-mg doses of two oral formulations of topiramate: an open-label, randomized-sequence, two-period crossover study in healthy adult male Mexican volunteers. Clin Ther 2009;31(2):411–7. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.02.001.
24. Sander J.W., Ryvlin P., Stefan H. et al. Generic substitution of antiepileptic drugs. Expert Rev Neurother 2010;10(12):1887–98. DOI: 10.1586/ern.10.163.
25. Shorvon S. We live in the age of the clinical guideline. Epilepsia 2006;47(7):1091–3. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00584.x.
26. Wilner A.N. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. Epilepsy Behav 2004;5(6):995–8. DOI: 10.1016/j.yebeh.2004.05.011.

Применение перампанела в лечении эпилепсии: обзор литературы и описание клинического случая

К.Ю. Мухин, О.А. Пылаева

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки»;
Россия, 143396, Москва, пос. Первомайское, дер. Пучково, ул. Светлая, 6

Контакты: Константин Юрьевич Мухин center@epileptologist.ru

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. Наиболее частой «структурной» причиной резистентных форм эпилепсии у детей являются фокальные кортикальные дисплазии, которые представляют собой разновидности нарушений кортикального развития. Термин «фокальная кортикальная дисплазия» был впервые упомянут D. Taylor и соавт. в 1971 г. для обозначения локальных нарушений кортикального развития у описанных ими 10 больных с резистентной эпилепсией. По данным K. Watanabe и соавт. (1996), фокальные кортикальные дисплазии как причина развития эпилепсии обнаруживаются у 3,0–4,3 % больных различными формами эпилепсии. Среди всех нарушений кортикального развития у детей, прошедших хирургическое лечение в связи с эпилепсией, фокальные кортикальные дисплазии составляют 75 %, по данным I. Blümcke и соавт. (2009).

В резистентных случаях эпилепсии сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП). Авторы представляют обзор, посвященный новому АЭП — перампанелу. Рассматриваются механизм действия препарата, особенности фармакокинетики, показания к применению, результаты клинических и постмаркетинговых исследований эффективности, переносимости и безопасности перампанела, включая исследования последних лет. Представлено описание клинического случая успешного применения перампанела у пациента с резистентной к терапии эпилепсией, обусловленной фокальной кортикальной дисплазией. На основании данных литературы и собственных наблюдений авторов можно заключить, что перампанел является перспективным препаратом для лечения эпилепсии (даже в случаях, резистентных ко многим другим АЭП) с благоприятными показателями переносимости.

Ключевые слова: эпилепсия, фокальные приступы, перампанел, механизм действия, глутамат, фармакокинетика, лекарственные взаимодействия, режим дозирования, эффективность, переносимость, резистентность к терапии, фокальная кортикальная дисплазия

DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-52-62

USE OF PERAMPANEL IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: A REVIEW OF LITERATURE AND A CASE REPORT

K. Yu. Mukhin, O. A. Pylaeva

Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy;

6 Svetlaya St., Puchkovo Village, Pervomayskoe Settlement, Moscow, 143396, Russia

Despite a considerable advance made in epileptology, resistant epilepsies account for approximately 30 % of all forms of epilepsy particularly in patients with focal seizures. The most common structural cause of resistant epilepsies in children is focal cortical dysplasias that are varieties of abnormal cortical development. The term “focal cortical dysplasia” was first mentioned by D. Taylor et al. in 1971 to denote local abnormalities of cortical development in our 10 described patients with resistant epilepsy. According to K. Watanabe et al. (1996), focal cortical dysplasias as a cause of epilepsy are detected in 3.0–4.3 % of patients with different forms of epilepsy. Among all abnormalities of cortical development in children who have undergone surgery for epilepsy, focal cortical dysplasias amount to 75 %, as shown by the data obtained by I. Blümcke et al. (2009).

In resistant epilepsy, there is a hope for successful neurosurgical treatment and synthesis of novel antiepileptic drugs (AEDs). The authors present a review dedicated to the novel AED perampanel and consider its mechanism of action, pharmacokinetic features, indications for use, and the results of clinical trials and postmarket researches of the efficacy, tolerability, and safety of the drug, including its recent investigations. The paper describes a clinical case of successfully using perampanel in a patient with therapy-resistant epilepsy caused by focal cortical dysplasia. Based on the data available in the literature and the authors' own cases, it may be concluded that perampanel is a promising drug in treating epilepsy (even in epilepsies resistant to many other AEDs) with favorable indicators of tolerability.

Key words: epilepsy, focal epilepsy, perampanel, mechanism of action, glutamate, pharmacokinetics, drug interactions, dosage regimen, efficacy, tolerability, therapy resistance, focal cortical dysplasia

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в эпилептологии, резистентные эпилепсии составляют примерно 30 % среди всех форм эпилепсии, особенно у пациентов с фокальными приступами. По данным Р. Kwan и М. J. Brodie (2000, 2006), не менее чем у 30 % пациентов не удается добиться полного прекращения приступов на фоне антиэпилептической терапии. В этих случаях сохраняется надежда на успех нейрохирургического лечения и синтез новых антиэпилептических препаратов (АЭП) [22, 23].

Наиболее частой «структурной» причиной резистентных форм эпилепсии у детей являются фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) [12]. ФКД представляют собой разновидность нарушений кортикального развития. Термин «фокальная кортикальная дисплазия» был впервые упомянут D. Taylor и соавт. в 1971 г. для обозначения локальных нарушений кортикального развития у описанных ими 10 больных с резистентной эпилепсией. По данным К. Watanabe и соавт. (1996), ФКД как причина развития эпилепсии обнаруживается у 3,0–4,3 % больных различными формами эпилепсии [40]. Среди всех нарушений кортикального развития у детей, прошедших хирургическое лечение в связи с эпилепсией, ФКД составляют 75 %, по данным I. Blümcke и соавт. (2009) [8]. ФКД также является и наиболее частой причиной диагноза «криптогенная фокальная эпилепсия» с резистентным течением приступов [39].

Перампанел – новейший АЭП – был лицензирован в США и странах Европы в 2012 г. [35–38], в России зарегистрирован в 2013 г., доступен с 2014 г.

Перампанел был изначально зарегистрирован для применения в дополнительной терапии у пациентов 12 лет и старше с фокальными и вторично-генерализованными приступами. В июне 2015 г. было зарегистрировано новое показание для применения перампанела: дополнительная терапия первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте 12 лет и старше.

Перампанел имеет принципиально иной механизм антиэпилептического действия, отличный от других АЭП, – посредством неконкурентного ингибирования ионотропных AMPA-рецепторов (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) глутамата (основного возбуждающего нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС)) препарат вызывает уменьшение нейрональной возбудимости. Перампанел – мощный высокоселективный неконкурентный ингибитор ионотропных AMPA-рецепторов постсинаптических мембран нейронов на уровне неокортекса и гиппокампа [6, 9, 26, 41]. По мнению многих авторов, перампанел – первый АЭП со специфическим действием на обмен глутамата (опосредованное глутаматом возбуждение в ЦНС), эффективность и переносимость которого при резистентных фокальных приступах были

доказаны в клинических исследованиях III фазы [13, 17–21, 27, 28, 31].

Перампанел полностью абсорбируется при пероральном приеме. Препарат связывается с белками плазмы на 95 % и метаболизируется в печени (98 % препарата) путем окисления с последующей глюкуронизацией. Основные метаболиты – гликозилированный перампанел и различные глюкуронид-конъюгаты. Предполагается, что метаболизм перампанела осуществляется преимущественно при помощи изоэнзима CYP3A4, хотя также может участвовать CYP3A5. 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, что, как правило, незначимо с клинической точки зрения. Период полувыведения составляет около 52–129 ч (в среднем 105 ч) после однократного приема и 66–90 ч после многократного приема, это позволяет принимать препарат 1 раз в день (что очень удобно для пациентов и повышает комплаентность терапии). Пиковая концентрация в плазме достигается через 0,25–2 ч после приема препарата [9, 24].

Препарат выпускается в форме таблеток, содержащих 2, 4, 6, 8, 10 и 12 мг действующего вещества. Рекомендуются прием 1 раз в день, на ночь.

В фармакокинетических исследованиях выявлен ряд лекарственных взаимодействий перампанела с другими АЭП и препаратами других групп, которые подробно описаны в обзоре P. N. Patsalos (2013) [24, 25]. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин, а также окскарбазепин и топирамат) могут ускорять метаболизм перампанела, увеличивая его клиренс, что приводит к снижению средней AUC и C_{max} , уменьшению среднего периода полувыведения, возможно снижение плазменной концентрации перампанела. Перампанел может уменьшать плазменную концентрацию карбамазепина, клобазама, ламотриджина, вальпроевой кислоты и мидазолама (на 10 %, вероятно клинически незначимо), а также снижать клиренс окскарбазепина, увеличивая среднюю плазменную концентрацию (анализ плазменной концентрации фармакокинетически активного метаболита окскарбазепина не проводился, поэтому клиническое значение данных взаимодействий остается неизвестным) [24]. Клинически значимых фармакодинамических взаимодействий перампанела с другими АЭП не описано [24].

При исследовании эффекта перампанела на оральные контрацептивы у здоровых добровольцев-женщин (перампанел в дозе 4, 8 или 12 мг применяли в сочета-

нии с оральными контрацептивами в течение 21 дня) дозы перампанела 4 и 8 мг не оказывали влияния на фармакокинетику оральных контрацептивов, доза 12 мг/сут влияла на фармакокинетику левоноргестрела (увеличение среднего значения C_{max} и AUC на 40 %) и этинилэстрадиола (снижение значения C_{max} на 18 %) [24, 25].

Перампанел в дозе 12 мг/сут при многократном приеме усиливал эффект алкоголя (фармакодинамическое взаимодействие) у здоровых добровольцев — увеличивал его негативное влияние на внимание и скорость реакции и повышал выраженность раздражительности, спутанности сознания и депрессии [24, 25].

Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования дополнительной терапии перампанелом продемонстрировали, что прием препарата 1 раз в день в дозе 4–12 мг достоверно уменьшает частоту фокальных приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией при благоприятных показателях безопасности и переносимости [9–11, 15, 16, 20, 21, 26, 33].

Перампанел изучался в 3 клинических исследованиях III фазы, в которых участвовали пациенты с фокальными приступами, резистентными к терапии, несмотря на прием 1–3 АЭП (исследования 304, 305 и 306).

Результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования III фазы (исследование 304) представлены в статье J.A. French и соавт. (2012). Оценивали эффективность и безопасность перампанела в дозе 8 или 12 мг. Пациенты ($n = 388$) в возрасте 12 лет и старше с резистентными к терапии парциальными приступами (несмотря на прием 1–3 АЭП) были рандомизированы (1:1:1) для однократного в день приема перампанела в дозе 8 и 12 мг или плацебо. После базового периода (6 нед) пациенты участвовали в 19-недельной двойной слепой фазе: 6-недельный период титрования (увеличение дозы по 2 мг в неделю) с последующим 13-недельным периодом поддерживающей терапии. Эффективность оценивали по доле респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) и процентному изменению частоты приступов. Из 388 пациентов, принимавших исследуемый препарат, данные по эффективности получены в 387 случаях. Средний процент изменения частоты приступов в популяции пациентов с назначенным лечением (intent-to-treat, ИТТ-популяция) составил –21,0; –26,3 и –34,5 % для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг соответственно ($p = 0,0261$; $p = 0,0158$ для сравнения перампанела в дозе 8 и 12 мг и плацебо соответственно). Доля респондеров в период поддерживающей терапии составила 26,4; 37,6 и 36,1 % соответственно для плацебо и перампанела в дозе 8 ($p = 0,0760$) и 12 мг

($p = 0,0914$). Преждевременно выбыли из исследования 68 (17,5 %) пациентов, из них 40 (10,3 %) — в связи с нежелательными явлениями. Наиболее частыми связанными с лечением нежелательными явлениями были головокружение, сонливость, раздражительность, головная боль, падения и атаксия. Таким образом, исследование обеспечивало доказательный уровень I класса, подтверждая, что перампанел в дозах 8 и 12 мг/сут в дополнительной терапии эффективен у пациентов с неконтролируемыми парциальными приступами [10].

В статье J.A. French и соавт. (2013) представлены результаты исследования 305 (многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования III фазы). Перампанел в дозе 8 или 12 мг (или плацебо, в соответствии с рандомизацией 1:1:1) применяли 1 раз в день в дополнительной терапии (в сочетании с 1–3 другими АЭП) у пациентов в возрасте 12 лет и старше с резистентными к терапии парциальными приступами (приступы были резистентны к терапии как минимум 2 ранее применяемыми АЭП). Исследование состояло из 19-недельной двойной слепой фазы терапии, включавшей 6-недельный период титрации с еженедельным повышением дозы на 2 мг с последующей 13-недельной фазой поддерживающей терапии. Эффективность оценивали по доле респондеров (пациентов с уменьшением частоты приступов за 28 дней не менее чем на 50 % по сравнению с исходным уровнем) и процентное изменение частоты приступов за 28 дней в период лечения перампанелом по сравнению с исходным уровнем (до начала лечения). Дополнительные исследуемые показатели эффективности: процент изменения частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов. Из 386 пациентов, которые были рандомизированы и получали исследуемый препарат, 321 пациент завершил исследование. Доля пациентов с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % (ИТТ-популяция) составила 14,7; 33,3 и 33,9 % для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг соответственно. Значительное улучшение получено при применении перампанела в каждой из 2 доз по сравнению с плацебо: 8 мг ($p = 0,002$) и 12 мг ($p < 0,001$). Средний процент изменения частоты приступов за 28 дней по сравнению с исходной частотой (ИТТ-популяция) составил –9,7; –30,5 и –17,6 % для плацебо и перампанела в дозе 8 и 12 мг соответственно, со значительной редукцией частоты приступов по сравнению с плацебо при приеме как 8 мг ($p < 0,001$), так и 12 мг ($p = 0,011$). В отношении частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов среднее изменение частоты приступов составило –32,7 % (8 мг), –21,9 % (12 мг) и –8,1 % (плацебо), со статистически значимой редукцией приступов при применении 2 доз перампанела: 8 мг ($p < 0,001$) и 12 мг

($p = 0,005$). Наиболее распространенные (встречались у ≥ 10 % пациентов в каждой из лечебных групп) связанные с лечением нежелательные явления включали головокружение, сонливость, усталость и головную боль. Принципиально важно, что для всех нежелательных явлений, кроме головной боли, отмечена зависимость от дозы препарата [11].

G.L. Krauss и соавт. (2012) опубликовали результаты исследования 306, которое также представляло по дизайну двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование III фазы. Условия проведения были близки к исследованиям 304 и 305, однако исследовали не 2 (как в двух ранее описанных исследованиях), а 3 дозы перампанела: 2, 4 и 8 мг/сут по сравнению с плацебо. Были рандомизированы и получали лечение 706 пациентов; 623 пациента завершили исследование. Среднее изменение частоты приступов составило $-10,7$; $-13,6$; $-23,3$ и $-30,8$ % для плацебо и перампанела в дозах 2, 4 и 8 мг/сут соответственно. Различия по сравнению с плацебо были статистически значимыми для перампанела в дозе 4 мг/сут ($p = 0,0026$) и 8 мг/сут ($p < 0,0001$). Соответствующая доля респондеров с уменьшением частоты приступов не менее чем на 50 % составила 17,9; 20,6; 28,5 и 34,9 %. Различия по сравнению с плацебо были статистически значимыми для перампанела в дозе 4 мг/сут ($p = 0,0132$) и 8 мг/сут ($p = 0,0003$). Наиболее часто встречающимся нежелательным явлением, связанным с лечением, было головокружение, при этом предполагалась зависимость от дозы [20]. Исследование показало, что минимальная доза перампанела для пациентов старше 12 лет с резистентными к терапии парциальными и/или вторично-генерализованными приступами составляет 4 мг/сут. Исследование обеспечивало доказательный уровень I класса, подтверждая, что перампанел в дозах 8 и 12 мг/сут в дополнительной терапии эффективен и хорошо переносится у пациентов с неконтролируемыми парциальными приступами [20].

V.J. Steinhoff и соавт. (2013, 2014) представили post-hoc анализ объединенных данных всех 3 исследований перампанела III фазы в дополнительной терапии фокальных приступов, резистентных к терапии. В 3 исследованиях участвовали пациенты с фокальными приступами, резистентными к терапии, несмотря на прием 1–3 АЭП. Пациенты были рандомизированы для однократного приема в сутки плацебо или перампанела в дозе 8 или 12 мг (исследования 304, 305), плацебо или перампанела в дозе 2, 4 или 8 мг (исследование 306). Исследования включали 6-недельный базовый период и фазу двойной слепой терапии (6-недельный период титрования и 13-недельную поддерживающую фазу). Первичными конечными точками были средняя частота редукции приступов (в двойной слепой фазе по сравнению с исходным уровнем) и до-

ля пациентов, достигших ≥ 50 % редукции частоты приступов (доля респондеров) [36, 38]. В целом в ИТТ-анализ было включено 1478 пациентов. Среднее изменение частоты фокальных приступов было достоверно выше в популяции пациентов, получавших перампанел, по сравнению с плацебо ($-23,3$; $-28,8$; $-27,2$ и $-12,8$ % для перампанела в дозе 4, 8 и 12 мг и плацебо соответственно; $p < 0,01$; представлено сравнение каждой из применяемых доз перампанела с плацебо), так же как и доля респондеров (перампанел в дозе 4 мг – 28,5 %; 8 мг – 35,3 %; 12 мг – 35,0 %; плацебо – 19,3 %; $p < 0,05$). Кроме того, среднее изменение частоты сложных парциальных и вторично-генерализованных приступов также было выше в популяции пациентов, получавших перампанел, по сравнению с плацебо ($-31,2$; $-35,6$; $-28,6$; $-13,9$ % для перампанела в дозе 4, 8 и 12 мг и плацебо соответственно) [36, 38].

Открытые обсервационные исследования [35, 36, 38], а также исследования длительной терапии [9, 18, 19] также продемонстрировали благоприятные показатели эффективности и безопасности при длительной терапии и длительное сохранение терапевтического эффекта.

V.J. Steinhoff и соавт. (2014) провели обсервационное исследование, суммирующее клинический опыт применения перампанела в дополнительной терапии в 9 центрах Германии и Австрии. В исследование были включены 281 пациент с минимальным периодом наблюдения (на терапии перампанелом) 6 мес; 129 (46 %) из них были мужчинами и 152 (54 %) – женщинами. Средний возраст составил 39 лет (от 12 до 84 лет). Средняя суточная доза перампанела равнялась 7,7 мг. До добавления перампанела 44 (16 %) пациента получали 1 препарат, 124 (43 %) – 2 АЭП, 62 (22 %) – 3 АЭП, оставшиеся 51 пациент (18 %) получали 4 базовых АЭП. Через 6 мес 169 пациентов продолжали принимать перампанел, таким образом, показатель удержания на терапии составил 60 %. У 48 % пациентов частота сложных фокальных приступов снизилась на 50 % и более, у 14,5 % пациентов приступы этого типа перестали регистрироваться. Близкие показатели получены и в отношении приступов со вторичной генерализацией: доля респондеров составила 57 %, у 32 % пациентов вторично-генерализованные приступы не регистрировались. Если рассматривать все типы фокальных приступов, то доля респондеров составила 50 %. Доля пациентов с ремиссией приступов достигла 15 %. У пациентов с ремиссией приступов средняя доза перампанела составила 8,7 мг (дозы варьировали в интервале от 2 до 15 мг). У большинства пациентов (45 %) суточная доза перампанела составила 8 мг. Добавление перампанела к антиэпилептической терапии оказало статистически значимое влияние на снижение частоты приступов

всех типов. Авторы сделали вывод о том, что дополнительная терапия перампанелом может вызвать улучшение контроля приступов, вплоть до достижения ремиссии, даже в наиболее резистентной популяции пациентов [37].

Терапевтический эффект перампанела сохранялся при длительной терапии, что подтверждается результатами открытых продолженных исследований [9].

Более 90 % пациентов, участвовавших в исследованиях 304, 305 и 306, продолжили наблюдение в продленном открытом исследовании (307) по безопасности, переносимости и эффективности перампанела в дозе 12 мг/сут или максимально переносимой дозе. Данное исследование включало 2 фазы: фазу открытого лечения (в том числе 16-недельный слепой переходный период и период поддерживающей терапии продолжительностью 256 нед) и 4-недельную фазу катamnестического наблюдения. Во время переходного периода с применением слепого метода проводили титрование до индивидуально переносимой максимальной дозы (не более 12 мг/сут). В процессе исследования проводили мониторинг побочных эффектов и регистрировали частоту приступов. В целом в исследование были включены 1218 пациентов. В 2014 г. были опубликованы промежуточные результаты данного исследования, оценивающего эффективность и переносимость длительной терапии перампанелом (до 5 лет) [17, 18]. У 1216 участвующих в исследовании пациентов медиана продолжительности лечения перампанелом в дополнительной терапии составила 1,5 года (от 1 нед до 3,3 года), при этом более 300 пациентов получали перампанел более 2 лет. Показатель удержания на терапии составил 58,5 %. После периода титрации доля респондеров и средний процент редукции частоты приступов по сравнению с исходным уровнем были стабильными: 46 % для обоих показателей через 9 мес лечения (у 980 пациентов, принимавших перампанел ≥ 9 мес), 58 и 60 % соответственно через 2 года (у 337 пациентов, принимавших перампанел на протяжении 2 лет). Средний процент редукции частоты вторично-генерализованных судорожных приступов варьировал от 77 % через 9 мес ($n = 422$) до 90 % через 2 года ($n = 141$). Среди 694 пациентов, у которых были получены данные фазы поддерживающей терапии длительностью ≥ 1 года, у 5,3 % сохранялась ремиссия приступов на протяжении года. Таким образом, терапевтический ответ оставался достаточно стабильным на протяжении 3-летнего применения препарата, с выраженной редукцией частоты приступов, особенно вторично-генерализованных [17].

Недавно проведенные постмаркетинговые исследования (результаты которых были опубликованы в 2015–2016 гг.) подтверждают ранее полученные данные об эффективности перампанела даже у пациентов, резистентных ко многим АЭП.

K. Singh и соавт. (2016) провели одноцентровое постмаркетинговое исследование эффективности и переносимости перампанела у пациентов с фокальными и другими видами приступов. В исследование был включен 101 пациент, получающий перампанел (из них 57 – женского пола; 16 детей). Средняя доза перампанела составила 6,5 мг/сут, средняя продолжительность лечения перампанелом – 8,2 мес. После начала лечения перампанелом редукция частоты приступов отмечена в целом на 50 %; 50 % – у пациентов детского возраста, 33 % – у взрослых пациентов; 44 % – при первично-генерализованных приступах, 38 % – при вторично-генерализованных приступах, 33 % – при фокальных приступах. Доля респондеров составила 51 % в общей группе пациентов, 63 % – у детей, 49 % – у взрослых; 60 % – у пациентов с фокальными приступами, 43 % – со вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами, 53 % – с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами и 56 % – у пациентов с другими типами приступов. Ремиссия приступов была достигнута у 6 % пациентов. Результаты исследования продемонстрировали эффективность, безопасность и хорошую переносимость перампанела у детей и взрослых с разными типами приступов [34].

Авторы из Германии (M. Hintz и соавт., 2016) недавно провели одноцентровое ретроспективное исследование переносимости и эффективности перампанела. Выполнен анализ медицинских карт 85 пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии (от 14 до 80 лет, из них 45 пациентов мужского пола, средний возраст 37,4 года), получавших перампанел в период с 2012 по 2014 г. в Центре эпилепсии Университетского госпиталя во Фрайбурге. В исследование были включены пациенты, у которых в прошлом зафиксирована резистентность в среднем к 6 АЭП и которым перампанел был назначен впервые. У 35 % участвовавших в исследовании пациентов зарегистрирована значительная редукция частоты приступов. Среди побочных эффектов чаще встречались усталость (32,5 %), головокружение (24,5 %) и раздражительность (10,5 %). Перампанел оказывал терапевтический эффект в дозах от 4 до 12 мг/сут. Авторы отметили эффективность перампанела даже у пациентов, резистентных к многочисленным АЭП, и у пациентов, у которых не был получен эффект от стимуляции блуждающего нерва [14].

По данным обзорной работы F.M. Besag и P.N. Patsalos (2016), эффективность перампанела при фокальных приступах оценивалась в исследованиях II фазы и рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях III фазы. К настоящему времени доказан значительный зависимый от дозы эффект перампанела в отношении уменьшения частоты фокальных приступов: 4 мг/сут – 23 %; 8 мг/сут – 26–31 %;

12 мг/сут – 18–35 % (по сравнению с плацебо – 10–21 %). Доля респондеров составила 15–26 % при приеме плацебо в сравнении с 29 % (перампанел в дозе 4 мг/сут), 33–38 % (перампанел в дозе 8 мг/сут), 34–36 % (перампанел в дозе 12 мг/сут) соответственно. Ремиссия приступов была достигнута у 0–1,7 % пациентов в группе плацебо, 1,9 % в группе перампанела в дозе 2 мг/сут, 2,6–4,4 % – 8 мг/сут и 2,6–6,5 % – 12 мг/сут. Таким образом, результаты многочисленных исследований, завершенных на данный момент, показывают эффективность перампанела [7].

В 2015 г. было зарегистрировано новое показание для применения перампанела: дополнительная терапия первично-генерализованных тонико-клонических приступов у пациентов с эпилепсией в возрасте 12 лет и старше. Этот факт имеет особое значение, так как большинство АЭП, появившихся в последние годы, эффективны только в отношении фокальных приступов. Хотя многие АЭП (включая и карбамазепин) могут быть эффективны в отношении генерализованных судорожных приступов, они вызывают аггравацию других типов приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) (абсансов, миоклонических приступов). Поэтому при формах ИГЭ с сочетанием приступов нескольких типов (наиболее распространенная из них – юношеская миоклоническая эпилепсия (ИГЭ)) в настоящее время рекомендовано применение очень ограниченного числа АЭП – вальпроаты, ламотриджин, леветирацетам, а также бензодиазепины (однако их применение крайне ограничено в связи с побочными эффектами) [7].

По данным F.M. Besag и P.N. Patsalos (2016), эффективность перампанела при первично-генерализованных судорожных приступах была зарегистрирована в одном исследовании I класса. Средняя редукция частоты приступов составила 76,5 % при приеме перампанела и 38,4 % при приеме плацебо. Доля респондеров составила 64,2 % для перампанела и 39,5 % для плацебо. Ремиссия приступов в фазе поддерживающей терапии была достигнута у 30,9 % пациентов, принимающих перампанел, и у 12,3 % – при приеме плацебо. Таким образом, результаты исследований показывают эффективность перампанела в лечении не только фокальных приступов, но и первично-генерализованных судорожных приступов [7].

A. Rohrachet и соавт. (2016) провели анализ данных по эффективности и переносимости перампанела у пациентов с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами. В анализ были включены базы данных MEDLINE, EMBASE, Google Scholar и ClinicalTrials.gov, данные, представленные на конференциях Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy) и Американского общества по борьбе с эпилепсией (American Epilepsy Society). Данные были получены в период

с 2013 по 2015 г. Плацебоконтролируемые клинические исследования III фазы включали 164 пациента (в возрасте ≥ 12 лет) с первично-генерализованными тонико-клоническими приступами при ИГЭ и продемонстрировали эффективность перампанела в уменьшении частоты первично-генерализованных судорожных приступов в сочетании с хорошей переносимостью и отсутствие аггравации абсансов и миоклонических приступов [29].

Данные отечественной и зарубежной литературы также свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости перампанела [1–7, 9, 10].

G.L. Krauss и соавт. (2012) представили результаты 2 последовательных рандомизированных двойных слепых исследований безопасности и переносимости перампанела в режиме наращивания дозы препарата (исследования 206 и 208). В данных исследованиях участвовали пациенты в возрасте 18–70 лет с неконтролируемыми парциальными приступами, резистентными к 1–3 сопутствующим АЭП. В исследовании 206 пациенты получали перампанел (в дозе до 4 мг/сут, 1 или 2 раза в день) или плацебо в течение 12 нед (8-недельная фаза титрации, 4-недельная поддерживающая фаза). В исследовании 208 пациенты получали плацебо или перампанел (в дозе до 12 мг) в течение 16 нед (12-недельный период титрования, 4-недельная поддерживающая фаза). В исследовании 206 были рандомизированы 153 пациента (51 – перампанел в режиме приема 1 раз в день; 51 – перампанел 2 раза в день; 51 – плацебо). В исследовании 208 были включены 48 пациентов (38 – перампанел в режиме приема 1 раз в день; 10 – плацебо). Наиболее высокая доза, применяемая в исследовании 206, – 4 мг/сут – хорошо переносилась. Доли пациентов с хорошей переносимостью перампанела в режиме 1 раз в день (82,4 %), 2 раза в день (82,4 %) и плацебо (82,4 %) существенно не различались. В исследовании 208 большинство пациентов хорошо переносили дозы перампанела ≥ 6 мг 1 раз в день (по данным анализа Каплана–Майера). В обоих исследованиях нежелательные явления чаще были связаны с ЦНС, большинство из них были легкой или средней степени тяжести. Таким образом, в данных исследованиях были получены предварительные результаты, показавшие хорошую переносимость перампанела в диапазоне доз 4–12 мг/сут [21].

В опорных исследованиях перампанела наиболее часто встречающиеся (> 10 % случаев) связанные с лечением побочные эффекты включали головокружение, сонливость, усталость и головную боль [9].

В 3 клинических исследованиях III фазы наиболее распространенными нежелательными явлениями при приеме перампанела были сонливость, головокружение, усталость, тошнота, назофарингит и падения. В целом симптомы депрессии и агрессия встречались чаще при приеме перампанела, особенно в высоких

дозах, чем при приеме плацебо. Связанные с лечением побочные эффекты, потребовавшие отмены препарата (чаще встречались сонливость и головокружения), зарегистрированы у 99 (9,5 %) пациентов на фоне приема перампанела и у 21 (4,8 %) пациента, получавшего плацебо. Не отмечено клинически значимых изменений лабораторных параметров и данных электроэнцефалографии (ЭЭГ). В целом перампанел характеризовался низкой частотой побочных эффектов, особенно в невысоких дозах. Связанные с лечением побочные эффекты были легкой или умеренной выраженности. Наиболее распространенные побочные эффекты (сонливость и головокружение) чаще встречались при применении более высоких доз [30].

Анализ объединенных результатов клинических исследований II и III фазы (J.M. Serratos и соавт., 2013) показал безопасность и хорошую переносимость перампанела в дополнительной терапии резистентных фокальных приступов в дозе от 2 до 12 мг/сут [32]. Частота побочных эффектов в целом зависит от дозы перампанела. Наиболее распространенные побочные эффекты перампанела, встречающиеся в данных исследованиях, — головокружение и сонливость. Промежуточный анализ данных открытых исследований показал, что благоприятные показатели переносимости терапии сохраняются на протяжении нескольких лет [32].

По данным В. J. Steinhoff и соавт. (2013), *post-hoc* анализ объединенных данных 3 исследований перампанела фазы III в дополнительной терапии фокальных приступов, резистентных к терапии, показал хорошую переносимость перампанела. Наиболее частые связанные с лечением нежелательные явления включали головокружение, сонливость и головную боль. Нежелательные явления были, как правило, легко или умеренно выражены; отмечена низкая доля пациентов с тяжелыми нежелательными явлениями (плацебо — 5,4 %; перампанел — 8,9 %) или с серьезными нежелательными явлениями (плацебо — 5,0 %; перампанел — 5,5 %). В процессе 3 исследований не зарегистрировано ни одного случая летальных исходов (внезапной неожиданной смерти при эпилепсии) или клинически значимых изменений лабораторных показателей, данных электрокардиографии (ЭКГ) или жизненно важных функций [36].

По данным перекрестного обсервационного исследования (В. J. Steinhoff и соавт., 2014), суммирующего клинический опыт применения перампанела в дополнительной терапии в 9 центрах Германии и Австрии, с участием 281 пациента с минимальным периодом наблюдения (на терапии перампанелом) 6 мес, частота побочных эффектов составила 52 %. Основные побочные эффекты включали сонливость (24,6 %) и головокружение (19,6 %); реже встречались атаксия (3,9 %), агрессия (2,8 %), тошнота (2,5 %) и раздражи-

тельность (2,1 %). Переносимость была наилучшей у пациентов, получавших 1 или 2 базисных АЭП. В этой группе нежелательные явления отмечались у 46 % пациентов. Если пациенты получали более 2 АЭП, то побочные эффекты развивались в 74 % случаев [35, 36].

По результатам исследования безопасности и переносимости длительной терапии перампанелом (до 5 лет), опубликованным в 2014 г. [17], новых данных о безопасности препарата на протяжении 3 лет его применения в 39 странах получено не было. Показатели безопасности и переносимости препарата сохранялись на стабильном уровне, не было зарегистрировано развития новых неожиданных нежелательных явлений. Побочные эффекты, зарегистрированные у ≥ 10 % пациентов, включали головокружение, сонливость, головную боль, усталость, раздражительность и увеличение массы тела. Только головокружение и сонливость стали причиной отмены терапии у > 1 % пациентов (3,9 и 1,3 % соответственно). Отсутствовали клинически значимые изменения жизненно важных функций, показателей ЭКГ и лабораторных параметров.

Исследования последних лет (2015–2016 гг.) также подтверждают ранее полученные данные о хорошей переносимости перампанела. По данным одноцентрового постмаркетингового исследования перампанела у 101 пациента с фокальными и другими видами приступов, получающих перампанел в средней дозе 6,5 мг/сут, при средней продолжительности лечения перампанелом 8,2 мес (К. Singh и соавт., 2016) наиболее часто встречающимися побочными эффектами были сонливость или усталость (35 %), поведенческие нарушения (30 %) и головокружение (22 %). Побочные эффекты зависели от дозы препарата. Средняя доза составила 7,3 мг у пациентов с побочными эффектами по сравнению с 5,5 мг у пациентов без побочных эффектов.

В недавно проведенном в Германии ретроспективном исследовании (М. Hintz и соавт., 2016) с участием 85 пациентов с резистентными к терапии формами эпилепсии (от 14 до 80 лет) среди побочных эффектов чаще встречались усталость (32,5 %), головокружение (24,5 %) и раздражительность (10,5 %).

По данным обзора F.M. Besag и P.N. Patsalos (2016), обобщающего результаты исследований эффективности и переносимости перампанела при фокальных и генерализованных судорожных приступах, завершенных к настоящему времени, основные зарегистрированные в исследованиях побочные эффекты зависели от дозы препарата и включали головокружение, сонливость, утомляемость, раздражительность, падения и тошноту.

По данным обзора А. Rohrachet и соавт. (2016), головокружение — основной побочный эффект перам-

панела — уменьшается при его приеме непосредственно перед сном, в постели. Риск психиатрических побочных эффектов препарата повышен у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе. Авторы также обращают внимание на то, что перампанел может снижать эффективность прогестеронсодержащих оральных контрацептивов.

По данным Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки (ИДНЭ), опубликованным в 2014 г., перампанел получали 12 пациентов (6 мужского пола и 6 — женского), период катамнестического наблюдения составил свыше 6 мес [3]. Все пациенты страдали тяжелыми симптоматическими резистентными к терапии формами эпилепсии (6 случаев — генетические заболевания, 6 — симптоматические фокальные эпилепсии). Отмечены эффективность и хорошая переносимость перампанела. В целом уменьшение продолжительности и/или тяжести приступов было отмечено в 83 % случаев. Серьезных побочных эффектов не зарегистрировано. Важно отметить, что ни у одного пациента не наблюдалось аггравации приступов. В исследование были включены 6 пациентов с различными генетическими синдромами (синдром Драве — 2 больных, хромосомная микроделеция — 1; мутация в гене *NRXN1* (Питта—Хопкинса-подобный синдром) — 1; синдром Ангельмана — 1; синдром Дауна — 1). У пациентов этой категории эффективность перампанела (снижение частоты приступов более чем на 50 %) констатировалась во всех случаях.

В качестве иллюстрации успешного применения перампанела при симптоматической фокальной эпилепсии представляем историю болезни наблюдаемого нами пациента.

Пациент Г.Д., 25 лет, дата рождения 21.02.1991. Наблюдается в ИДНЭ с марта 2011 г. (с возраста 20 лет) с диагнозом «симптоматическая фокальная эпилепсия с псевдогенерализованными приступами».

Этиология заболевания: ФКД правой лобной области (подтверждено обследованием в Schön Klinik Vogtareuth, Германия).

Приступы: псевдогенерализованные приступы по типу миоклонических абсансов; фокальные моторные и вторично-генерализованные судорожные приступы, резистентные к терапии, со статусным течением.

На первом приеме в ИДНЭ пациент и его родители предъявляли жалобы на приступы:

- 1-й тип приступов: в виде поворота головы и глаз влево, нарушения сознания, иногда с падением назад; иногда клонические подергивания в руках, симметричные или более выраженные слева — 1–3 раза в день, несколько дней в неделю;

- 2-й тип приступов — миоклонические абсансы: замирание, подергивания в мышцах плечевого пояса и шеи с ритмичным приподниманием и отведением рук, кивками, потерей сознания до 30 с; до 20–30 приступов в сут-

ки; одиночные и статусное течение. Чаще возникают утром, при пробуждении;

- вторично-генерализованные судорожные приступы с частотой 1 раз в 1–2 мес, обычно после статуса миоклонических абсансов или после версивных приступов.

Дебют приступов в возрасте 8 мес с фебрильных генерализованных судорожных приступов.

Перинатальный анамнез не отягощен. Ребенок от 6-й беременности, протекавшей на фоне анемии, от 4-х физиологических срочных родов, родился с массой тела 3900 г, закричал сразу, выписан из роддома вовремя.

Наследственность по эпилепсии не отягощена. Пациент — 4-й ребенок в семье. У матери было 2 выкидыша. Старшая сестра и старший брат пациента здоровы. Еще одна старшая сестра погибла от аспирации в 3 года.

У дальнего родственника по линии отца (сын племянника отца) — аутизм.

Раннее развитие ребенка соответствовало возрасту.

Анамнез болезни. Дебют приступов (типичные фебрильные приступы) — в возрасте 8 мес. С 8 мес по 2,5 года отмечено 5 фебрильных генерализованных судорожных приступов длительностью до 1 мин; в этот период ребенок получал фенobarбитал. В связи с продолжением приступов в 2,5 года фенobarбитал был заменен на карбамазепин (финлепсин); через 2 нед после введения карбамазепина впервые возник приступ нового типа — в виде «замирания» с ритмичным подергиванием в мышцах плечевого пояса и кивками.

Далее пациент получал этосуксимид (суксилеп), клоназепам (антелепсин), вальпроат (депакин) в монотерапии — приступы продолжались.

В 5 лет присоединились приступы еще одного типа (фокальные): поворот головы и глаз влево; эпизодически с утратой постурального тонуса — отклонялся и падал назад.

Карбамазепин (финлепсин) вызвал аггравацию; применялась комбинация вальпроат (депакин) + этосуксимид (суксилеп) — без эффекта.

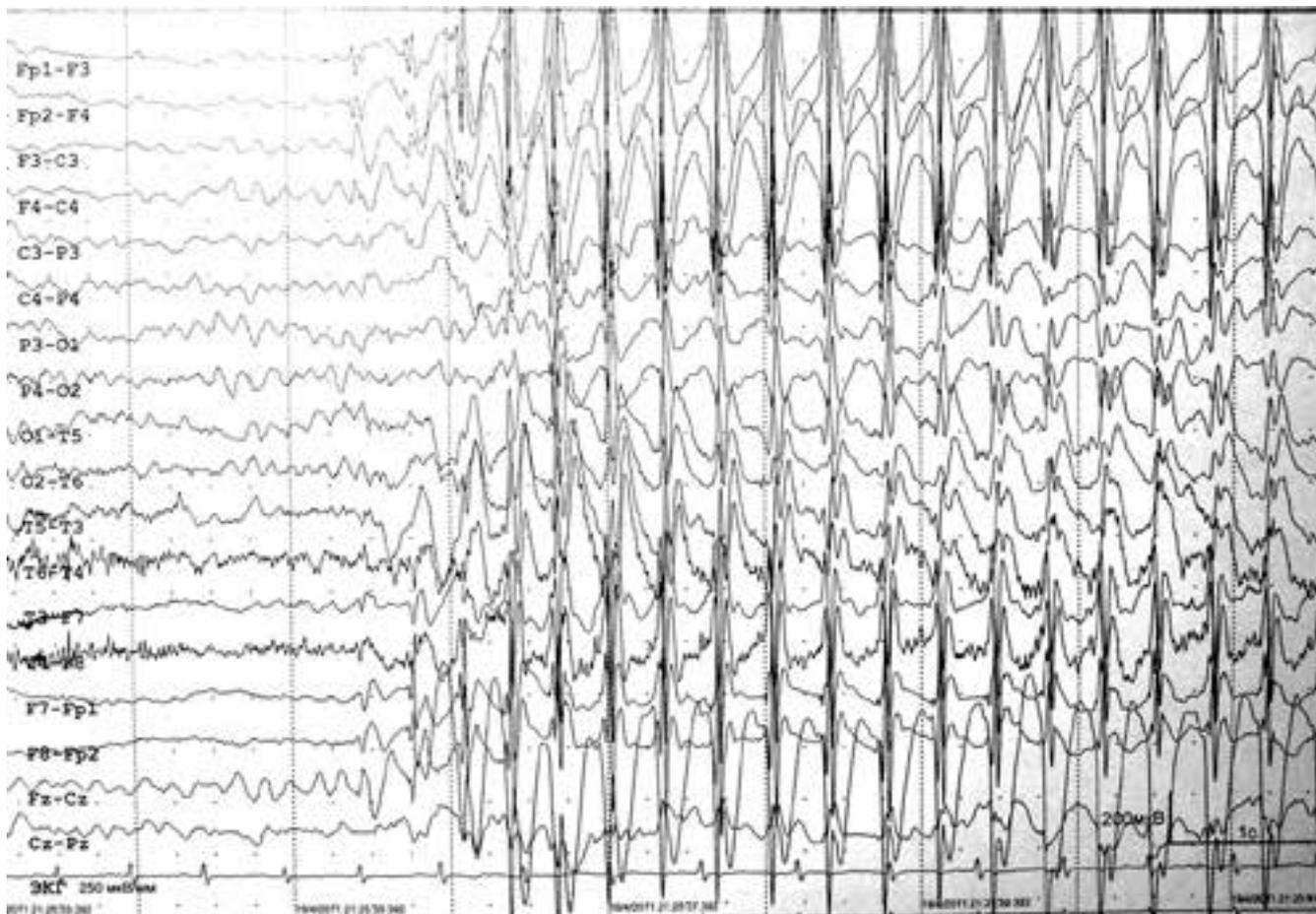
В 6,5 года родители самостоятельно отменили терапию в связи с ее видимой неэффективностью, и в течение 1,5 года частота фокальных приступов сохранялась на уровне 10–15 в день, приступы не сопровождалась падением.

В возрасте 8 лет (в 1999 г.) отмечалось ухудшение в виде учащения фокальных приступов до 30–40 в сутки.

Проведен курс синактена депо — без эффекта, отмечалось учащение приступов, появление псевдогенерализованных приступов по типу миоклонических абсансов со статусным течением.

Леветирацетам (кеппра) вызвал ухудшение течения заболевания, топирамат (топамакс) — без эффекта.

Кратковременный эффект в виде урежения миоклонических абсансов был отмечен при повторном введении этосуксимида (суксилепа).



Пациент Г.Д., 25 лет. Электроэнцефалограмма, бодрствование. Продолженный разряд диффузной высокоамплитудной высокосинхронизированной пик-волновой активностью частотой 3 Гц. Непосредственно перед диффузным разрядом обращает на себя внимание появление региональной даблпик-волновой активности, возникающей бифронтально. Клинически во время диффузного разряда — приступ миоклонического абсанса

В 2002 г. (в возрасте 11 лет) ребенок в течение года получал кетогенную диету: отмечено улучшение познавательных функций; приступы сохранялись, хотя и с менее высокой частотой.

С возраста 13 лет получал вальпроат (конвулекс) в дозе 1500 мг/сут + метсуксимид (петинутин) 900 мг/сут — без существенного эффекта.

Введение лакосамида (вимпата) в возрасте 16 лет вызвало агрессию всех типов приступов!

Попытка увеличения дозы вальпроата (конвулекса) до 2000 мг/сут в возрасте 17 лет — без эффекта.

В октябре 2014 г. пациент проходил обследование в Schön Klinik Vogtareuth (Германия). В процессе обследования при проведении высокоразрешающей магнитно-резонансной томографии (МРТ) диагностирована ФКД правой лобной области.

При очередном приеме в ИДНЭ (в марте 2015 г., в возрасте 24 года): родители отмечают учащение за последний год вторично-генерализованных судорожных приступов до 1–2 раз в месяц, а также учащение и утяжеление псевдогенерализованных приступов (по типу миоклонических абсансов, статусное течение,

длительность эпизодов 40–60 мин). Пациент безынициативен, малообщителен, не проявляет интереса к учебе и другим видам деятельности (кроме общения в социальных сетях).

В марте 2015 г. в ИДНЭ был назначен перампанел 8 мг/сут в сочетании с вальпроатом (конвулекс) 1500 мг/сут. Титрация дозы перампанела проводилась постепенно, по 2 мг 1 раз в 2 нед. Препарат был назначен в режиме 1 раз в сутки, перед сном.

После введения перампанела в течение года наблюдался хороший эффект, снижение частоты приступов > 75 %. Важно отметить, что при введении перампанела вторично-генерализованные судорожные приступы отсутствуют с марта 2015 г. до настоящего времени. Также в течение 10 мес отсутствовали и статусы абсансов, сохранялись отдельные приступы абсансов утром, не каждый день. Кроме того, семья пациента отмечает улучшение качества жизни: пациент активно помогает по дому, увлекается рисованием, достиг значительных успехов в рисовании, посещает художественную школу. Родители отмечают, что за всю историю болезни они первый раз видят столь выраженный и дли-

тельный положительный терапевтический эффект — после введения перампанела.

В январе 2016 г. пациент самостоятельно не принимал перампанел в течение нескольких дней (при этом прием вальпроата продолжался). На этом фоне отмечалось выраженное ухудшение — возникновение длительного статуса абсансов, который был купирован в реанимации. Прием перампанела был возобновлен, доза повышена до 10 мг/сут, что привело к стабилизации клинического состояния. В настоящее время пациент продолжает принимать перампанел в дозе 10 мг на ночь.

В неврологическом статусе: расходящееся косоглазие ($D > S$), дисфункция VII, XII нервов слева, сухожильные рефлексы $S > D$. В общении отмечаются медлительность, тугоподвижность мыслительных процессов; трудности переключения; некоторое снижение памяти и внимания.

Проведенные обследования. МРТ (апрель 2010 г., Москва, Россия) — патологии не выявлено.

Высокоразрешающая МРТ (2014 г., Фохтеройд, Германия) — ФКД правой лобной области.

Генетические исследования: кариотип в норме, эпипептическая панель генов (в Германии) — выявлена ранее не описанная гетерозиготная мутация в гене *GABRB3*. При обследовании родителей данная мутация выявлена у матери, в связи с чем генетиком исключена роль данной мутации в развитии заболевания.

Многokrатно проводились ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторирование. При первом обращении в ИДНЭ (20 лет, 2011 г.) при видео-ЭЭГ-мониторировании регистрировалась региональная эпилептиформная активность в виде острых волн в правой лобной области или бифронтально со вторичной билатеральной синхронизацией: высокоамплитудные регулярные диффузные пик-волновые разряды частотой 3 Гц с началом в правых лобных

отведениях или бифронтально, продолжительностью до 10 с (часть из которых клинически соответствовала приступам миоклонических абсансов) (см. рисунок). При дальнейших исследованиях на фоне введения перампанела отмечалось значительное снижение индекса региональной и диффузной эпилептиформной активности.

ЭЭГ (2014 г., Германия): неритмичное замедление в правой орбитофронтальной области с включением острых волн, комплексов пик-волна с феноменом вторичной билатеральной синхронизации.

В настоящее время планируется проведение длительного видео-ЭЭГ-мониторирования по прехирургической программе (система «10–10») для установления клинико-электро-анатомической корреляции и решения вопроса о целесообразности хирургического лечения.

Приведенный клинический пример демонстрирует высокую эффективность перампанела у пациента с резистентной к терапии симптоматической фокальной эпилепсией, обусловленной ФКД. Временное ухудшение при отмене препарата с последующей стабилизацией состояния после возобновления приема перампанела в данном случае служит дополнительным подтверждением высокой эффективности препарата. Препарат показал высокую эффективность не только в отношении фокальных и вторично-генерализованных приступов, но и при псевдогенерализованных приступах (миоклонические абсансы), вызванных феноменом вторичной билатеральной синхронизации.

Таким образом, на основании представленных в литературе данных и собственных наблюдений можно заключить, что перампанел является перспективным препаратом в лечении эпилепсии с высокой эффективностью (даже у пациентов, ранее резистентных к многочисленным АЭП) и благоприятными показателями переносимости.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Власов П.Н. Клинический случай применения Файкомпы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):5. [Vlasov P.N. Clinical case of application of Fycompa. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;(special issue):5. (In Russ.)].
2. Жидкова И.А. Управление нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема перампанела. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):13–4. [Zhidkova I.A. Management of undesirable adverse effects that arise on the background of perampanel intake. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;(special issue):13–4. (In Russ.)].
3. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Применение перампанела (Файкомпы) в лечении эпилепсии (опыт Института детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки). Русский журнал детской неврологии 2014;9(4):14–9. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. Perampanel (Fycompa) for treatment of epilepsy (experience of the Svt. Luka's institute of child neurology and epilepsy). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2014;9(4):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-4-14-19.
4. Мухин К.Ю., Пылаева О.А., Миронов М.Б. Применение перампанела у ребенка с резистентной эпилепсией при синдроме Ангельмана. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):15. [Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A., Mironov M.B. Perampanel for children with resistant epilepsy of the Angelman syndrome. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;(special issue):15. (In Russ.)].
5. Перунова Н.Ю. Клинический случай применения Файкомпы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(спецвыпуск):9. [Perunova N.Yu. Clinical case of application of Fycompa. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal States 2014;(special issue):9. (In Russ.)].

6. Пылаева О.А., Мухин К.Ю. Применение нового антиэпилептического препарата перампанел (Файкомпа) в лечении эпилепсии (обзор зарубежной литературы). *Русский журнал детской неврологии* 2014;9(3):36–42. [Pylaeva O.A., Mukhin K.Yu. Use of the new antiepileptic drug perampanel (Fycompa) in the treatment of epilepsy: a review of foreign literature. *Russkij zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology* 2014;9(3):36–42. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2073-8803-2014-9-3-36-42.
7. Besag F.M., Patsalos P.N. Clinical efficacy of perampanel for partial-onset and primary generalized tonic-clonic seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1215–20. DOI: 10.2147/NDT.S83842.
8. Blümcke I., Vinters H.V., Armstrong D. et al. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2009;11(3):181–93. DOI: 10.1684/epd.2009.0261.
9. Franco V., Crema F., Iudice A. et al. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013;70(1):35–40. DOI: 10.1016/j.phrs.2012.12.006.
10. 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182635735.
11. French J.A., Krauss G.L., Steinhoff B.J. et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54(1):117–25. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x.
12. Guerrini R., Parrini E. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th ed. with video. Ed. by M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext, 2012. Pp. 607–29.
13. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov* 2014;9(4):449–58. DOI: 10.1517/17460441.2014.891580.
14. Hintz M., Nawratil S., Schulze-Bonhage A. Perampanel as a therapy option in patients with epilepsy. *Nervenarzt* 2016. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00115-016-0131-z.
15. Kerling F., Kasper B.S. Efficacy of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):25–9. DOI: 10.1111/ane.12101.
16. Ko D., Ramsay R.E. Perampanel: expanding therapeutic options for patients with medically refractory secondary generalized convulsive seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):36–43. DOI: 10.1111/ane.12103.
17. 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. doi: 10.1111/epi.12643.
18. 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. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03648.x.
19. Krauss G.L. Perampanel: a selective AMPA antagonist for treating seizures. *Epilepsy Curr* 2013;13(6):269–72. DOI: 10.5698/1535-7597-13.6.269.
20. Krauss G.L., Serratosa J.M., Villanueva V. et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78(18):1408–15. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318254473a.
21. 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. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01588.x.
22. Kwan P., Brodie M.J. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9(7):464–8. DOI: 10.1053/seiz.2000.0442.
23. Kwan P., Brodie M.J. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006;6(3):397–406. DOI: 10.1586/14737175.6.3.397.
24. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(11):927–66. DOI: 10.1007/s40262-013-0087-0.
25. Patsalos P.N. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013;52(12):1045–61. DOI: 10.1007/s40262-013-0088-z.
26. 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. DOI: 10.1111/ane.12001.
27. Rheims S., Ryvlin P. Profile of perampanel and its potential in the treatment of partial onset seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:629–37. DOI: 10.2147/NDT.S30129.
28. Rogawski M.A. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr* 2011;11(2):56–63. DOI: 10.5698/1535-7511-11.2.56.
29. Rohracher A., Brigo F., Höfler J. et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1403–11. DOI: 10.1080/14656566.2016.1195810.
30. Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 1:13–5. DOI: 10.1111/epi.12504.
31. Satlin A., Kramer L.D., Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):3–8. DOI: 10.1111/ane.12098.
32. Serratosa J.M., Villanueva V., Kerling F., Kasper B.S. Safety and tolerability of perampanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013;(197):30–5. DOI: 10.1111/ane.12102.
33. Shih J.J., Tatum W.O., Rudzinski L.A. New drug classes for the treatment of partial onset epilepsy: focus on perampanel. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:285–93. DOI: 10.2147/TCRM.S37317.
34. Singh K., Shah Y.D., Luciano D. et al. Safety and efficacy of perampanel in children and adults with various epilepsy syndromes: A single-center postmarketing study. *Epilepsy Behav* 2016;61:41–5. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.05.007.
35. Steinhoff B.J., Bacher M., Bast T. et al. First clinical experiences with perampanel – the Kork experience in 74 patients. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 1:16–8. DOI: 10.1111/epi.12492.
36. Steinhoff B.J., Ben-Menachem E., Ryvlin P. et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013;54(8):1481–9. DOI: 10.1111/epi.12212.
37. Steinhoff B.J., Hamer H., Trinka E. et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res* 2014;108(5):986–8. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2014.03.015.
38. Steinhoff B.J. Efficacy of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia* 2014;55 Suppl 1:9–12. DOI: 10.1111/epi.12493.
39. Wang Z.R., Alexopoulos A., Jones S.E. et al. The pathology of magnetic-resonance-imaging-negative epilepsy. *Mod Pathol* 2013;26(8):1051–8. DOI: 10.1038/modpathol.2013.52.
40. Watanabe K., Negoro T., Aso K. et al. Childhood-onset epilepsy due to focal cortical dysplasia. In: *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Ed. by R. Guerrini, F. Andermann, R. Canapicchi et al. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1996. Pp. 227–34.
41. Zwart R., Sher E., Ping X. et al. Perampanel, an antagonist of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors for the treatment of epilepsy: studies in human epileptic brain, non-epileptic brain, and in rodent models. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;351(1):124–33. DOI: 10.1124/jpet.114.212779.

ОТЗЫВ

на монографию О.А. Пылаевой, К.Ю. Мухина, А.С. Петрухина
«Побочные эффекты антиэпилептической терапии»
(М.: ГРАНАТ, 2016. 232 с.)



В серии отечественных книг, посвященных эпилепсии у детей, авторами которых являются известные неврологи, вышла очередная высококвалифицированная монография с четкой обоснованной практической направленностью. Ряд фундаментальных статей данных авторов и ранее был посвящен труднокурабельным, разрушительным формам эпилепсии у детей. Однако теперь в этом крайне дискутабельном направлении открылись еще более сложные аспекты — учащение (аггравация) приступов, вызванная приемом самих антиэпилептических препаратов (АЭП)! Авторы впервые в отечественной литературе коснулись не только внетерапевтического (побочного) действия АЭП (которое имеется у каждого, даже брендового, препарата), но и аггравации приступов от конкретно применяемого препарата.

Проанализировав мировую литературу и опираясь на собственные исследования, авторы акцентировали внимание читателей на практических аспектах прежде всего педиатрической неврологии. Действительно, при многих формах идиопатической и симптоматических эпилепсий (включая их генетически детерминированные формы) возможно учащение приступов.

Монография представлена 5 главами. В I главе на высоком методологическом, клинико-фармакологическом уровне изложены общие представления и закономерности, лежащие в основе побочных (внетерапевтических) эффектов АЭП. В приведенном в начале

главы высказывании героя из романа У.У. Коллинза «Бедная мисс Финч» по имени Оскар (страдавшего посттравматической эпилепсией) сразу же закладывается фундамент монографии — речь будет идти об отрицательном воздействии АЭП (от легкого до катастрофического) на мозг и организм больного в целом.

В табл. 1 и 2 подробно представлены основные побочные реакции, возникающие при приеме 16 известных АЭП, применяемых в мировой практике. В табл. 3 авторы кратко представляют основные современные механизмы действия каждого из этих препаратов на мозг. Не обойдены вниманием и факты о внетерапевтическом действии АЭП на поджелудочную железу, почки, глаза, эндокринную, костно-мышечную системы и др. Важно то, что доказательства побочного действия АЭП — это результат собственных исследований. К сожалению, как справедливо подчеркивают авторы монографии, «эти патологические реакции отмечаются и при применении брендовых препаратов».

Впервые в отечественной психоневрологии авторы достаточно подробно рассматривают феномен насильственной и форсированной нормализации электроэнцефалограммы у пациентов с эпилепсией (синдром Ландольта), четко описав этот феномен на основе личного наблюдения. В частности, у ребенка с эпилепсией на фоне приема высоких доз этосуксимида зафиксирована нормализация электроэнцефалограммы! Но при этом у пациента возникли агрессия, дефицит внимания и расторможенность. Снижение дозы препарата и назначение ламотриджина привело к улучшению состояния больного. В подтверждение данного феномена авторы приводят выводы американской группы исследователей Food and Drug Administration о том, что АЭП действительно могут индуцировать психические расстройства.

Давая подробную фармакологическую характеристику новым АЭП, авторы указывают на возникновение бессудорожного эпилептического статуса при приеме брендового препарата леветирацетама при синдроме Леннокса—Гасто. Подобный феномен описан и при доброкачественной роландической эпилепсии. Рассматривая механизмы действия АЭП на различные макро- и микроструктуры мозга, авторы приводят примеры селективной аггравации

при применении ряда общеизвестных препаратов; в то же время вальпроаты и топирамат мало склонны к подобной аггравации.

При приеме карбамазепина и фенитоина (которые изолированно блокируют натриевые каналы и не имеют других механизмов действия на мозг) зафиксированы случаи аггравации абсансов и миоклоний. Подобные явления могут вызывать габапентин, тиагабин, вигабатрин. Интересен практический вывод из этих утверждений: стоит воздержаться от назначения данных препаратов в стартовой терапии при идиопатической генерализованной эпилепсии. Авторами выделены контролируемые (дозы, моно- и политерапия) и неконтролируемые факторы риска аггравации (детский возраст, идиопатическая генерализованная эпилепсия, соматические проблемы и др.). Все эти данные подробно и иллюстративно представлены в табл. 16 (с. 128–130). С большим интересом читается III глава, в которой освещена проблема особой категории — труднокурабельных пациентов с эпилепсией. Данная глава написана на основе собственного материала авторов. В параграфе 1.6 — «АЭП с наиболее благоприятными параметрами переносимости у детей» — дан анализ причин внетерапевтического действия ряда препаратов. Также представлен анализ положительного действия кортикостероидов и описаны побочные феномены. Важной частью монографии является раздел, в котором авторы осветили проблему гендерных различий и переносимости АЭП. Описаны катамениальная эпилепсия и ее влияние на фертильность. В частности, окскарбазепин и топирамат не влияют на метаболизм контрацептивов. Уделено особое внимание ведению беременных женщин с эпилепсией, влиянию ряда АЭП на возможность появления пороков развития у плода.

В IV главе даются конкретные рекомендации по коррекции побочных действий АЭП. Сделан акцент на выбор начальной дозы, контроль концентрации АЭП в сыворотке крови, рекомендации по продолжению приема или отмене препарата.

В V главе изложены основные принципы лечения эпилепсии. Приводится алгоритм назначения АЭП в зависимости от формы эпилепсии, характера приступов и возможных побочных эффектов от лечения, включая феномен аггравации. Именно об этих и дру-

гих внетерапевтических воздействиях любого АЭП врач должен знать и прогнозировать возможность осложнений. Глава заканчивается методологическим указанием о возможности повтора приступов после отмены АЭП. Приводятся примеры из личной практики: как правильно поступать в столь сложной ситуации для больного — продолжать или не продолжать лечение?

Изданную монографию возможно отнести к области не только доказательной, но и доказанной медицины. Приведенные 749 источников (из них 59 отечественных и 690 иностранных!) в этом убеждают.

Таким образом, монография является не только фундаментальным научным изданием, но имеет глубокую практическую направленность. Особенно ценным труд окажется для аспирантов, докторантов и соискателей научной степени, поскольку авторы книги предложили ряд новых научных направлений, которые надо развивать, и проблем, которые необходимо решать, особенно при труднокурабельных и разрушительных формах эпилепсии у детей.

Монография написана хорошим литературным языком с лаконичным выводом в каждой главе. Авторы, не скрывая дискуссионных моментов, предлагают свои достаточно глубоко обоснованные концепции для окончательного решения поставленных задач. Очень жаль, что подобный фундаментальный труд издан малым тиражом (2000 экз.). Без сомнения, монография будет переиздана, поскольку она имеет обоснованную научную и практическую направленность, тем более что она адресована не только неврологам и психиатрам, но и педиатрам, семейным врачам и организаторам здравоохранения. Следует поблагодарить издательство «ГРАНАТ» за добротное изданную книгу, включая иллюстрацию на обложке из романа Уилки Коллинза «Бедная мисс Финч» из коллекции музея эпилепсии в г. Корк (Германия).

*С.К. Евтушенко, д.м.н., проф.,
зав. кафедрой детской и общей неврологии
факультета последипломного образования
Донецкого национального медицинского
университета им. М. Горького,
член Международной противоэпилептической лиги,
Американской академии церебрального паралича*

Возможно ли сочетание эпилепсии и шизофрении? Связь между гениальностью и безумием

17–18 декабря 2015 г. в Санкт-Петербурге прошла конференция «Эпилептология в системе нейронаук», посвященная 105-летию учреждения Российской противоэпилептической лиги и 140-летию со дня рождения первого нейрохирурга России – профессора Л.М. Пуссена.

В ходе конференции редакция журнала встретила с Михаилом Яковлевичем Киссиным, профессором кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Беседу проводила Екатерина Моисеева, редактор рубрики «Интервью со специалистом».

– **Различные исследователи неоднократно подчеркивают, что при эпилепсии у пациентов нередко возникают состояния, которые клинически не отличить от шизофрении. Можно ли объяснить эти состояния последствиями эпилепсии или они представляют самостоятельную форму заболевания?**

– Шизофреноподобные расстройства, возникающие при эпилепсии, в соответствии с одной из гипотез связаны с органическими повреждениями головного мозга вследствие травм, воспаления, интоксикации; также возможно их сосудистое и опухольное происхождение. По гипотезе резидуального происхождения, еще до формирования хронических эпилептических психозов у больных развиваются

кратковременные психотические эпизоды в рудиментарном виде, что является «прообразом» хронических психозов с дальнейшим переходом в шизофреноподобные бредовые и галлюцинаторно-бредовые расстройства. Эпилептический психоз рассматривают как реакцию «шизоидной» личности на эпилепсию или реакцию «эпилептоидной» личности на шизофренический процесс.

В настоящее время некоторые исследователи рассматривают эпилептические психозы в качестве проявлений эпилептических энцефалопатий, при которых эпилептическая активность сама по себе способствует развитию прогрессирующих расстройств церебральных функций. Среди таких состояний выделяют бессудорожную эпилептическую энцефалопатию. При данной форме эпилепсии описывают широкий спектр психических нарушений и психопатологических синдромов, которые нередко диагностируют неверно. Чаще всего встречаются такие диагнозы, как: шизофрения, шизоаффективное расстройство, аффективное расстройство, тревожно-фобическое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройство личности и поведения, умственная отсталость. Эпилептические приступы у данной категории пациентов могут отсутствовать или же возникать крайне редко. Установить точный диагноз эпилептической энцефалопатии возможно по результатам электроэнцефалографии.

– **Насколько распространена эпилептическая энцефалопатия?**

– Можно сказать, что распространенность эпилептической энцефалопатии достигает 0,5–2,0 % всех случаев эпилепсии среди детей, подростков и людей молодого возраста. Часто заболевание проявляет себя в возрасте 2–17 лет.

– **Большинство психиатров не допускают одновременного существования и эпилепсии, и шизофрении. При этом эпилепсии могут сопутствовать состояния, неотличимые от шизофрении. Каково Ваше мнение по этому поводу? Насколько важно принять и допустить эту комбинацию?**



— С точки зрения диагностики она не допускается. Нет такой болезни, которая называлась бы «шизоэпилепсия», хотя это удобно, красиво звучит, студентам нравится. Профессор Д.С. Озерецковский сказал, что подобное сочетание невозможно, потому что «эпилепсия всегда забьет шизофрению». Если разместить их на одной оси, то эпилепсия окажется более общим заболеванием, она вмещает в себя шизофрению. Более того, при височной эпилепсии встречаются все без исключения симптомы шизофрении. Когда-то шизофрению называли душевным заболеванием, сегодня мы точно знаем, что это болезнь мозга. По мере развития нейровизуализации находят все больше изменений, которые являются патогномоничными для этого заболевания. Прежде всего это поражение височных лимбических образований, в особенности правого полушария. Это заблуждение, так сказать, «прошлый век» — говорить, что шизофрения не связана с мозговой патологией и ее лечением должны заниматься психиатры, потому что «это не мозг». А чем же тогда должны заниматься психиатры? Было разделение: «все, что мозг» — это неврология, душевные проблемы — психиатрия. В настоящее время в психиатрии не известно таких заболеваний, где бы не был задействован мозг.

Симптомы заболеваний не просто похожи, а идентичны. Самое сложное для врача — отличить шизофрению от эпилепсии. Нам важно не только установить диагноз, а предопределить развитие заболевания в будущем, его прогноз. Прогнозировать, как болезнь отразится на работоспособности человека, на его способности создать семью. Сегодня это одна из самых сложных проблем психиатрии — дифференциальная диагностика шизофрении и шизофреноподобных нарушений при различных поражениях и заболеваниях головного мозга. Это может быть опухоль головного мозга, сосудистое поражение, воспалительное заболевание и особенно эпилепсия.

— Насколько больной с эпилепсией склонен к развитию психоза с последующим переходом в шизофреноподобное расстройство по сравнению с обычным человеком?

— На протяжении многих лет мы не видим какой-либо динамики в сторону повышения частоты развития психозов. В начале 1970-х годов этот показатель составлял 1 % и остался таким же на сегодняшний день. Таким образом, частота встречаемости психозов при эпилепсии остается невысокой, в то время как изменение личности, тревожное расстройство, депрессивное расстройство, характерологические расстройства встречаются значительно чаще. Число больных эпилепсией увеличивается, а число лиц с шизофренией и шизофреноподобными расстройствами остается неизменным.

— Чем отличается характер больного эпилепсией от характера здорового человека? Происходит ли изменение личности? Вследствие приема препаратов или исходя из течения заболевания?

— Раньше это было камнем преткновения между неврологами и психиатрами. Больной эпилепсией — это человек с определенными характерологическими особенностями. Они очень разные. Ответ простой — возьмите всех без исключения персонажей Федора Михайловича Достоевского, и вы поймете, что в его произведениях представлены самые разные типы личности, которые встречаются у больных эпилепсией. Больше того, это различные проявления личности самого Достоевского, который страдал эпилепсией. И он — единственный из гениев, который при создании своих патологических персонажей не пользовался психиатрическими учебниками. Он опирался на собственный опыт, наблюдения, полагался на интуицию. Эмиль Золя, например, переписывал истории по психиатрии и на их основе создавал своих персонажей. А на персонажей Достоевского, наоборот, ссылались психиатры, которые создавали учения об изменении личности, об эпилептическом характере: на князя Мышкина, Смердюкова или на старика-«колдуна» Мурина из повести «Хозяйка».

Кого-то автор наделил припадками, например князя Мышкина, а у каких-то персонажей эпилептических приступов не наблюдалось, но при этом более типичной художественной личности, страдающей эпилепсией, чем Парфен Рогожин, просто не существует. Его эксплозивность, злобность, скрытая агрессивность, брутальность, тенденция к ярким реакциям...

Здесь можно провести параллель с Ван Гогом, которому установили диагноз «эпилепсия» при отсутствии судорожных приступов. Но никто из лечащих врачей не сомневался. У Ван Гога возникали приступы ярости, агрессии, аутоагрессии, что сопровождалось зрительными и слуховыми галлюцинациями, бредом. Многие из этих приступов он потом забыл. Как, например, «эпизод с отрезанным ухом». Хотя были очевидцы, утверждавшие, что сначала он напал на Гогена, но тот успел убежать. Тогда Ван Гог отрезал себе ухо и подарил его проститутке Рашель.

Сумеречные помрачения сознания, дисфорические состояния, агрессия, направленная либо на окружающих, либо на себя, — это типичные проявления эпилепсии.

Поэтому очень важно, чтобы такими заболеваниями занимались неврологи, которые имеют к тому же психиатрическую подготовку. Что должен знать эпилептолог? Нейрофизиологию, психиатрию, нейровизуализацию.

— Насколько необходимо лечить таких гениев, как Ван Гог? Он создавал свои картины вследствие за-

болевания, а если бы его полностью вылечили, то, возможно, у нас не было бы последующих его работ.

— Я тоже часто задумывался над этим. Мы бы имели здорового рядового человека. Ван Гог принимал наперстянку, дигиталис. Тогда считалось, что это оказывает противоэпилептическое действие. Но никакого эффекта подобной терапии не наблюдалось. Достоевский отказывался принимать лечение. В России вместо наперстянки использовали соли брома, которые назначали и при сердечных, желудочных заболеваниях, при шизофрении. Существовало даже такое заблуждение, что соли брома снижают потенцию, а следовательно, уменьшают риск развития приступов. Считалось даже, что гиперсексуальность (как на примере Достоевского или Льва Толстого в последние годы жизни) является одним из факторов, который указывает на усиление эпилептической активности.

Вопрос этот очень серьезный. Современные препараты, которые мы используем в лечении эпилепсии, все без исключения помимо антиэпилептического оказывают и психотропное действие: антидепрессивное, противотревожное. Многие препараты негативно влияют на когнитивные функции, какие-то, наоборот, могут иметь активирующий эффект. Некоторые из этих препаратов применяют для профилактики би-

полярного аффективного расстройства, которое мы раньше называли маниакально-депрессивным психозом. Раз уменьшается патологическая активность, следовательно, и на творчество это негативно влияет. Взять человека с активным творческим потенциалом, который принимает, например, фенобарбитал!

Я с трудом представляю сегодняшнего гениального художника, музыканта или поэта, который бы страдал эпилепсией, принимал эти препараты и был по-прежнему активен в своем творчестве. Я сомневаюсь, что это возможно в наши дни.

Гениальность и безумие очень взаимосвязаны. Я не могу назвать ни одного гениального творца, который бы не имел той или иной патологии, выраженной в большей или меньшей степени. Существует наука патография — сопоставление творческой активности человека с его болезнью и художественных образов, которые он выводит в своих произведениях, с переживаниями, которые он сам испытывает. Человек, который творит, обладает буйной и яркой фантазией, и эта фантазия проявляется в его болезни. Но свою болезнь гений трансформирует в творчество, как, скажем, Дали или Высоцкий. Можно привести множество примеров. Поэтому этот вопрос вызывает противоречивые мнения и пока не имеет однозначного ответа.

Уважаемые коллеги!

Мы благодарим всех, кто прислал ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в предыдущем номере нашего журнала.

Правильные ответы на вопросы тестового контроля, опубликованные в «Русском журнале детской неврологии» № 1/2016, стр. 56:

1-й вопрос — ответ 9;

2-й вопрос — ответ 1;

3-й вопрос — ответ 1;

4-й вопрос — ответ 9;

5-й вопрос — ответ 9;

6-й вопрос — ответ 10.

Сегодня мы вновь предлагаем вам проверить свои знания и ответить на предложенные вопросы. Ответы присылайте в редакцию по почте или e-mail: rjcn@epileptologist.ru.

Правильные ответы будут опубликованы в следующем номере журнала.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один правильный ответ

I. Мутация в каком из генов служит причиной развития тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества (синдрома Драве) в большинстве случаев?

1. *ARX*.
2. *CDKL5*.
3. *SCN1A*.
4. *PCDH19*.
5. *GRIN2A*.

II. Мутация в каком из генов служит причиной развития эпилепсии с умственной отсталостью, ограниченной женским полом?

1. *ARX*.
2. *CDKL5*.
3. *SCN1A*.
4. *PCDH19*.
5. *GRIN2A*.

III. Мутация гена *PCDH19*, локализованная на X-хромосоме, вызывает клинические проявления заболевания:

1. Только у мальчиков (что характерно для мутаций генов, локализованных на X-хромосоме).
2. У девочек (в связи с особым типом наследования заболевания).
3. Как у мальчиков, так и у девочек.
4. Преимущественно у мальчиков, но иногда и у девочек.

IV. Какие общие симптомы характерны для синдрома Драве и эпилепсии с умственной отсталостью, ограниченной женским полом:

1. Дебют фебрильных и афебрильных приступов в младенческом возрасте.

2. Учащение, серийное течение приступов во время лихорадки; тенденция к развитию эпилептического статуса.

3. Регресс развития после дебюта приступов.

4. Лихорадка является основным провоцирующим фактором приступов.

5. Заболевание может развиваться у пациентов мужского и женского пола.

6. Болеют почти исключительно девочки.

7. Верны 1–4.

8. Все перечисленное, кроме 5.

9. Все перечисленное, кроме 6.

V. Мутацию какого гена необходимо исключить у девочки с клинической картиной синдрома Драве и отрицательным анализом на мутацию в гене *SCN1A*?

1. *ARX*.
2. *CDKL5*.
3. *PCDH19*.
4. *GRIN2A*.

VI. Какие препараты могут быть эффективны в лечении синдрома Драве?

1. Вальпроат.
2. Карбамазепин.
3. Топирамат.
4. Ламотриджин.
5. Окскарбазепин.
6. Стирипентол (в комбинированной терапии).
7. Клобазам.
8. Все перечисленное.
9. Все перечисленное (только в комбинированной терапии).
10. Все перечисленное, кроме 2, 4, 5.
11. Все перечисленное, кроме 2, 3, 4.

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Русский журнал детской неврологии», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.)**. Объем резюме – 2000–5000 знаков с пробелами. **Количество ключевых слов должно составлять не более 10.**

4. Иллюстративный материал:

• Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.

• Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

• Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.

• Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т.д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

• Список ссылок приводится в **алфавитном порядке**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы 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 тексте).

• При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.

• При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.

• При ссылке на **авторефераты диссертаций** указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.

• При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.

• Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).

• Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно **не более 20–25** источников, в обзорах литературы – **не более 60**.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115211, Москва, ул. Борисовские пруды, д. 13, корп. 2 либо по электронной почте rjcn@epileptologist.ru научному редактору О.А. Пылаевой.

