

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Создание регистра инсульта
у детей*

*Офтальмоплегическая
краниальная невралгия*

*Применение церебролизина
у пациентов с эпилепсией*

*Эпилепсия, ассоциированная
с мутацией в гене POLG: проблемы
дифференциальной диагностики*

*Проблемы реализации социальных
прав у пациентов с эпилепсией*



ТОМ 13

№

1

2 0 1 8

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

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

В марте 2017 г. принято решение о включении журнала в БД Scopus.

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.rjcn.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» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, действительный член Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпилепсии (EUREPA), Королевского медицинского общества Великобритании (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 13
№ 1
2 0 1 8

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 ответственному
секретарю О.А. Пылаевой
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Координатор по связям
с общественностью, журналист
Е.К. Моисеева
Редактор А.В. Лукина

Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева

Служба подписки и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@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.
2018. Том 13. № 1. 1—64.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2017

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 88083

Отпечатано в типографии
ООО «Гверской печатный двор»

Тираж 2000 экз.

www.rjcn.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

Кравцов Юрий Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой неврологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «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 ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

"Russian journal of child neurology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of 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).

In March 2017, the decision was made to include the journal in the Scopus database.

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

FOUNDED IN 2006

VOL. 13
№ 1
2018

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
e-mail: rjcn@epileptologist.ru

Coordinator of public relations, journalist
E.K. Moiseeva
Editor **A.V. Lukina**

Proofreader M.A. Androsova
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 (ФИИ No. ФС 77-22926 dated
12 January 2006).

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

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

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2018. Volume 13. №4. 1–64.

© PH "ABV-Press", 2017

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Tverskoy Pechatny Dvor

2,000 copies

www.rjcn.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 University of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)

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

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

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

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

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 National Medical Research Center of Children's Health (Moscow, Russia)

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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 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

- И.О. Щедеркина, И.П. Витковская, И.Е. Колтунов,
М.И. Лившиц, Г.Е. Чмутин, Н.В. Бузина, Д.Б. Лаврухин*
**Инсульт у детей. Формирование педиатрического регистра инсультов: международный
и региональный опыт 7**
- Е.Ю. Скрипченко, А.В. Климкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, А.В. Суровцева*
**Мультимодальные вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике
энцефалита, диссеминированного энцефаломиелита и рассеянного склероза у детей 20**
- А.С. Котов*
Применение церебролизина у пациентов с эпилепсией 34

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- А.П. Герцен, В.В. Румянцев*
Актуальные проблемы реализации социальных прав лиц с диагнозом эпилепсии: правовой аспект 42

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Н.С. Дозорова, А.С. Котов, Е.В. Мухина*
Офтальмоплегическая краниальная невропатия: клинический случай 54
- О.С. Шилкина, Н.А. Шнайдер, И.П. Артюхов, П.В. Москалева, Ю.С. Панина*
**Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной
с мутацией гена *POLG*, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай. 57**

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ

- Тестовый контроль 64**

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- I.O. Shchederkina, I.P. Vitkovskaya, I.E. Koltunov,
M.I. Livshits, G.E. Chmutin, N.V. Buzina, D.B. Lavrukhin*
**Stroke in children. Formation of the pediatric register:
international and regional experience. 7**
- E.Yu. Skripchenko, A.V. Klimkin, V.B. Voitenkov, N.V. Skripchenko, A.V. Surovtseva*
**Multimodal evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in diagnostics of children
with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis 20**
- A.S. Kotov*
Using of cerebrolysin in patients with epilepsy 34

REVIEWS AND LECTURES

- A.P. Gertsen, V.V. Rumyantsev*
Actual problems of realizing the social rights of people with epilepsy: legal aspect. 42

CASE REPORTS

- N.S. Dozorova, A.S. Kotov, E.V. Mukhina*
Ophthalmoplegic cranial neuropathy: clinical case 54
- O.S. Shilkina, N.A. Shnayder, I.P. Artyukhov, P.V. Moskaleva, Yu.S. Panina*
**Problems of differential diagnosis of myoclonus-epilepsy associated with
the mutation of the *POLG* gene and juvenile myoclonic epilepsy: a clinical case 57**

ADVANCED TRAINING

- Test Check. 64**

Инсульт у детей. Формирование педиатрического регистра инсультов: международный и региональный опыт

И.О. Щедеркина¹, И.П. Витковская^{1, 2}, И.Е. Колтунов^{1, 3}, М.И. Лившиц¹,
Г.Е. Чмутин^{1, 3}, Н.В. Бузина¹, Д.Б. Лаврухин¹

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

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115184 Москва, ул. Большая Татарская, 30;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Инна Олеговна Щедеркина schederkina@mail.ru

Проблема детского инсульта стала актуальной в последние десятилетия. Метод регистра помогает оценить эпидемиологическую ситуацию, эффективность лечения и профилактики инсульта у детей. В статье представлены анализ регистров инсульта у детей в разных странах мира и опыт регионального московского регистра.

Ключевые слова: инсульт у детей, педиатрический регистр

Для цитирования: Щедеркина И.О., Витковская И.П., Колтунов И.Е. и др. Инсульт у детей. Формирование педиатрического регистра инсультов: международный и региональный опыт. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):7–19.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-7-19

STROKE IN CHILDREN. FORMATION OF THE PEDIATRIC REGISTER: INTERNATIONAL AND REGIONAL EXPERIENCE

I.O. Shchederkina¹, I.P. Vitkovskaya^{1, 2}, I.E. Koltunov^{1, 3}, M.I. Livshits¹,
G.E. Chmutin^{1, 3}, N.V. Buzina¹, D.B. Lavrukhin¹

¹Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow 119049, Russia;

²Research Institute of Health Care Organization and Medical Management, Moscow Healthcare Department;
30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

The problem of pediatric stroke has become relevant in recent decades. The method of the register helps to assess the epidemiological situation, the effectiveness of treatment and prevention of stroke in children. The article provides an analysis of the existing registers of pediatric stroke in different countries and the experience of the regional Moscow register.

Key words: pediatric stroke, pediatric register

For citation: Shchederkina I.O., Vitkovskaya I.P., Koltunov I.E. et al. Stroke in children. Formation of the pediatric register: international and regional experience. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(1):7–19.

Введение

Инсульт входит в десятку основных причин смерти в возрастной группе от 1 до 44 лет [18]. В детской популяции ишемический инсульт (ИИ) составляет 55 % от общего числа всех типов инсультов [21], частота его развития варьирует от 0,2 до 7,9 случая на 100 тыс. детей в зависимости от территории и времени регистрации. По данным исследования случаев инсульта у детей в возрасте до 16 лет во Франции в период 1985–1993 гг., проведенного М. Giroud и соавт., частота возникновения инсультов составила 13,02 случая на 100 тыс. детей в год (95 % доверительный

интервал (ДИ) 8,54–8,84), при этом частота развития ИИ – 7,911 случая на 100 тыс. детей в год (95 % ДИ 2,56–14,57) [4]. Согласно данным Канадского педиатрического регистра, в период 1992–2001 гг. частота развития ИИ среди детей в возрасте до 18 лет составила 1,72 случая на 100 тыс. детей в год (частота в неонатальном периоде – 10,2 случая на 100 тыс. живорожденных) [13]. Частота возникновения ИИ в возрасте младше 20 лет в Северной Калифорнии в 1993–2003 гг. составила 2,4 случая на 100 тыс. в год [11]. По данным Швейцарского регистра инсульта в педиатрической популяции (Swiss Neuropaediatric Stroke Registry,

SNPSR), в период с января 2000 г. по декабрь 2012 г. частота ИИ с симптоматическим тромбозом венозных синусов у детей в возрасте до 16 лет составила 2,1 случая на 100 тыс. детей в год [22]. По данным за 2009 г., заболеваемость ИИ в Москве составила 0,79 случая на 100 тыс. детей в год [2].

Инсульт имеет медицинскую, социальную и экономическую значимость для общества, в связи с этим возникает необходимость прогнозирования связанных с ним потерь. Данные официальной статистики не дают подробной информации о заболеваемости инсультом. Организованные регистры пациентов с инсультом являются единственным источником информации о заболеваемости, смертности, факторах риска и причинах инсульта, о частоте рецидивов и социальных последствиях [5].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для предоставления достоверных данных о качественном улучшении помощи больным с инсультом в каждой стране рекомендовано создание национальных регистров [19].

Регистр инсульта ВОЗ начал работу в мае 1971 г. при сотрудничестве 15 центров в 10 странах Африки, Азии и Европы [17].

Российский регистр инсульта

Эпидемиологические исследования инсульта среди взрослого населения на территории Российской Федерации с использованием метода регистра проводит ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ранее — Научно-исследовательский институт неврологии Академии медицинских наук СССР) с 1972 г. (изначально проводились в рамках проекта ВОЗ, а затем как важное направление собственных исследований) [10].

Для совершенствования профилактики и лечения инсульта в январе 1999 г. была создана и официально зарегистрирована некоммерческая организация «Национальная ассоциация по борьбе с инсультом» (НАБИ), которая включала организации, учреждения, предприятия и иные юридические лица, занимающиеся научно-исследовательской и практической деятельностью в области диагностики, профилактики и лечения нарушений мозгового кровообращения.

В 1999 г. НАБИ совместно с Организационно-методическим центром Минздрава России по проблеме инсульта было начато формирование сети региональных центров по профилактике и лечению сосудистых заболеваний головного мозга, задачами которых являлись отработка и внедрение новейших методов диагностики и лечения в первые часы развития заболевания, совершенствование профилактических мероприятий и создание регистров инсульта на основе рекомендаций ВОЗ [3].

До создания программы «Регистр инсульта в Российской Федерации» в регистрах инсульта

на территории Российской Федерации (ранее СССР) в разные годы участвовали лишь отдельные города, а работа проводилась по различным программам, в исследования включались разные возрастные группы населения, что значительно затрудняло сопоставление полученных данных и эпидемиологических показателей и не позволяло экстраполировать их на все население страны. Однако эта работа имеет большое значение, так как полученные данные могут быть базовыми для последующего эпидемиологического анализа [6].

Разработанная НАБИ совместно с ВОЗ программа «Регистр инсульта в Российской Федерации» была основана на демографических показателях, территориальном принципе, унифицированных критериях диагностики и методов сбора информации. Данная программа позволяет на достоверном эпидемиологическом материале выявить ведущие факторы риска в различных регионах и разработать пути их коррекции, получить точные и сопоставимые данные о частоте, структуре, исходах инсульта в популяции, провести анализ факторов, оказывающих влияние на возникновение и течение заболевания, оценить медицинские и социально-экономические последствия инсульта, определить состояние системы оказания помощи больным в данном регионе, рассчитать потребность в реабилитационных программах, объективно оценить эффективность проводимых организационных и лечебных мероприятий, установить незадействованные возможности профилактики острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), а также сравнивать информацию по различным регионам и странам [8].

В настоящее время необходимым условием создания регистра является применение стандартных методик и унифицированных критериев диагностики, в связи с этим специальной комиссией ВОЗ были разработаны единые определения, карты и протоколы обследования [8].

Целью создания регистра является сбор данных для учета и мониторингирования средств оказания медицинской помощи больным с ОНМК в медицинских учреждениях Российской Федерации, стандартизации подходов к ведению больных с церебральным инсультом в зависимости от типа, тяжести, локализации, сопутствующих проявлений и осложнений [7].

Информация поступает в регистр НАБИ со станции скорой медицинской помощи (журналы вызовов, карты больных), из поликлиник (журналы вызовов на дом, амбулаторные карты, статистические талоны), из стационаров (журналы поступления и выписки больных, истории болезни, протоколы вскрытий), из бюро судебно-медицинской экспертизы (в случае внезапной смерти больного), из органов записи актов гражданского состояния (свидетельства о смерти, в которых в качестве причины смерти указана любая

цереброваскулярная патология). Источниками информации также становятся беседы с родственниками больного и с врачами, контактировавшими с больным.

Получив извещение о больном с инсультом, сотрудники регистра проводят экспертную оценку медицинской документации больного, поступившей из разных источников (при этом необходимо иметь не только диагностическое заключение, но и подробные данные клинических и инструментальных исследований). Врач-невролог проводит осмотр больных, у которых вызывает сомнение точность диагностики инсульта (на основании анализа медицинских документов). При возможности, специально подготовленные врачи-неврологи проводят обследование всех больных с возможным инсультом, независимо от того, находились они в стационаре или на дому. Ограничение работы экспертной оценкой медицинской документации существенно снижает ее качество.

Критериями включения в регистр инсульта НАБИ являются соответствующие диагностическим критериям случаи инсульта у лиц, постоянно проживающих в изучаемом районе. Однако в регистр включаются только случаи инсульта, зарегистрированные у постоянных жителей изучаемого района (резидентов) в возрасте 25–74 лет (обязательны для включения в базу данных). В зависимости от местных интересов инсульт может изучаться и в более старшей возрастной группе. В регистр вносят информацию о пациенте (фамилия, имя и отчество, дата рождения), тип инсульта, диагностическую категорию инсульта, клинические диагнозы, наличие инсульта в анамнезе, исход инсульта (включая патологоанатомический диагноз в случае смерти), выживаемость, проведение магнитно-резонансной или компьютерной томографии, возможные ятрогенные случаи, наличие основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, курение, заболевания сердца, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипотеинемия, сахарный диабет, длительное психоэмоциональное напряжение или острый стресс) (табл. 1) [7]. В 2001–2003 гг. национальный регистр был организован в 19 городах России и включал данные о населении старше 25 лет [9].

Поскольку инсульт у детей значительно отличается от инсульта у взрослых по многим параметрам, использование имеющихся наработок в сосудистых центрах для взрослых пациентов затруднительно [4]: клиническая картина тем более неспецифична, чем младше ребенок [14, 25]. В отличие от пожилых людей, у которых основными этиологическими факторами инсульта являются артериальная гипертензия и атеросклероз церебральных сосудов, перечень причин, способных вызвать инсульт в молодом и детском возрасте, чрезвычайно широк, и мультифакториальность этиологии значительно затрудняет

диагностический поиск [1]; кроме того, затруднено использование оценочных шкал, разработанных для взрослых [16, 20].

Таким образом, регистр детского инсульта нуждается в доработках с целью улучшения статистической работы с эпидемиологическими данными, а также для проведения мультифакториального анализа и выработки оптимальных рекомендаций по ведению пациентов и разработке профилактических мероприятий [4].

С ростом интереса к детскому инульту во всем мире предпринимаются попытки создания регистров детского инсульта для углубленного изучения данной проблемы.

Канадский педиатрический регистр

Канадский педиатрический регистр (Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry) был организован в 1992 г. как многонациональное проспективное популяционное исследование подтвержденных случаев инсульта у детей и проведен в 16 медицинских учреждениях. Таким образом, была предоставлена уникальная возможность для разработки национального регистра относительно редких заболеваний. Шестнадцать детских госпиталей скорой медицинской помощи предоставляли специализированную помощь для всех детей, проживающих в Канаде. Универсальность оказываемой помощи обеспечивалась доставкой в данные госпитали детей с тяжелыми диагнозами, в том числе инсультами. В период с января 1992 г. по декабрь 2001 г. в регистр были включены 1454 ребенка с ИИ в возрасте от рождения до 18 лет (1129 детей с артериальным ИИ и 325 детей с церебральным венозным тромбозом) [13]. Для каждого включенного в регистр ребенка документировали следующую информацию: демографические данные, клиническая картина и диагноз, тип инсульта, данные нейровизуализации, факторы риска и связанные с возникновением инсульта состояния («ассоциации»), категоризированные на артериопатии, заболевания сердца, связанные с протромбическими факторами заболевания, острые состояния или хронические заболевания, а также применяемое лечение и исходы инсульта.

Были сформированы следующие категории факторов риска, включившие ряд состояний:

- артериопатии: диссекции, последствия ветряной оспы, васкулит, болезнь мойя-мойя, транзиторная церебральная и неспецифическая артериопатия;
- заболевания сердца: врожденные, приобретенные и обусловленные процедурным вмешательством состояния (инсульт в течение 7 дней после кардиохирургических операций/катетеризации), открытое овальное окно у детей старшего возраста;

Таблица 1. Сравнительная таблица регистров инсульта
Table 1. Comparison of various stroke registers

Информация, вносимая в регистр Information entered in the register	Регистр «Национальной ассоциации по борьбе с инсультом» Register of the National Association Against Stroke	Канадский педиатрический регистр Canadian Pediatric Register	Итальянский педиатрический регистр тромбозов Italian Registry of Pediatric Thrombosis	Швейцарский регистр инсульта у детей Swiss Neuropediatric Stroke Registry	Аргентинский регистр инсульта у детей Argentine Register of Pediatric Stroke	Московский регистр инсульта Moscow Stroke Register
Фамилия, имя, отчество пациента Patient's first and last name	+	+	+	+	+	+
Дата рождения Date of birth	+	+	+	+	+	+
Демографические данные Demographic data	—	+	+	+	+	+
Время до постановки диагноза Time to diagnosis	—	—	+	—	—	+
Использования для различных шкал Use for various scales	—	—	—	—	—	+
Канал госпитализации Hospitalization type	—	—	—	—	—	+
Тип инсульта Type of stroke	+	+	—	—	—	+
Клинические проявления Clinical manifestations	—	—	+	—	+	+
Диагностическая категория инсульта Diagnostic category of stroke	+	—	—	—	—	+
Клинические диагнозы Clinical diagnosis	+	—	—	—	—	+
Наличие инсульта в анамнезе History of stroke	+	—	—	—	—	+
Исход инсульта (включая патологоанатомический диагноз в случае смерти) Stroke outcome (including pathoanatomical diagnosis in the case of death)	+	+	+	—	+	+

Окончание табл. 1
End of table 1

Информация, вносимая в регистр Information entered in the register	Регистр «Национальной ассоциации по борьбе с инсультом» Register of the National Association Against Stroke	Канадский педиатрический регистр Canadian Pediatric Register	Итальянский педиатрический регистр тромбозов Italian Registry of Pediatric Thrombosis	Швейцарский регистр инсульта у детей Swiss Neuropediatric Stroke Registry	Аргентинский регистр инсульта у детей Argentine Register of Pediatric Stroke	Московский регистр инсульта Moscow Stroke Register
Выживаемость Survival	+	—	—	—	—	+
Проведение магнитно-резонансной или компьютерной томографии Magnetic resonance imaging or computed tomography	+	—	+	+	+	+
Результаты исследований Examination results	—	—	—	+	+	+
Возможные ятрогенные случаи Possible iatrogenic cases	+	—	—	—	—	+
Личная и семейная история тромбозов Personal and family history of thrombosis	—	—	—	—	+	+
Наличие основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний* Main risk factors for cardiovascular diseases*	+	+	+	+	+	+
Применяемая терапия Treatment	—	—	+	—	+	+
Неотложная терапия Emergency care therapy	—	—	—	+	—	+
Случаи повторного инсульта Cases of repeated stroke	—	—	+	—	—	+

* Артериальная гипертензия, курение, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда в анамнезе, дислипотеинемия, сахарный диабет, длительное психоэмоциональное напряжение или острый стресс.

*Arterial hypertension, smoking, atrial fibrillation, history of myocardial infarction, dyslipoproteinemia, diabetes mellitus, chronic psychoemotional stress or acute stress.

- протромботические факторы: отклонения от возрастных норм в лабораторных показателях системы коагуляции, применение до возникновения инсульта протромботических лекарственных препаратов, в том числе L-аспарагиназы или оральных контрацептивов;
- острые состояния: аноксия/асфиксия при рождении или материнские/перинатальные факторы (для новорожденных), бактериальный сепсис, шок (сердечно-сосудистый коллапс), экстракорпоральная мембранная оксигенация, травмы головы или шеи, менингит, сосудистые мальформации (артериовенозные мальформации или аневризмы), первичные кровоизлияния, гидроцефалия, нейрохирургические вмешательства и установленные случаи мигрени в анамнезе (для всех детей);
- хронические состояния: железодефицитная и серповидно-клеточная анемия, злокачественные новообразования, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека [13].

Итальянский педиатрический регистр тромбозов

Итальянский педиатрический регистр тромбозов (Italian Registry of Pediatric Thrombosis) был создан в 2007 г. многопрофильной командой с целью регистрации в Италии случаев тромбозов в неонатальном периоде и детском возрасте и создания базы данных для последующей разработки специальных клинических и клиничко-диагностических протоколов. В период с января 2007 г. по июнь 2012 г. в регистр были включены 79 случаев артериального ИИ и 91 случай церебрального венозного тромбоза. В данном педиатрическом регистре документируется следующая информация: демографические данные, время до установления диагноза, клинические проявления, результаты радиологических обследований, основная этиология и факторы риска, применяемая терапия, случаи повторного инсульта и исходы [23].

Швейцарский регистр инсульта у детей

Швейцарский регистр инсульта у детей (Swiss Neuropaediatric Stroke Registry) был создан в январе 2000 г. и основан на популяции проживающих в Швейцарии детей в возрасте до 16 лет, которые перенесли ИИ или симптоматический тромбоз венозного синуса. Каждый месяц швейцарским нейрорепедиатрам и каждые 3 мес — неонатологам направляют опросники о наличии и возрасте пациентов с ИИ. В регистр включают данные пациентов, полученные при госпитализации (демографические данные, личные и семейные факторы риска, симптомы и лечение проявлений, результаты исследований, неотложная терапия), и данные об исходах и терапии спустя 6 мес. В период с января 2000 г. по декабрь 2012 г. в регистр

были включены 80 детей: 40 детей с артериальным ИИ, 23 ребенка с неонатальным инфарктом и 17 детей с симптоматическим тромбозом венозных синусов, из них 5 новорожденных [22].

Аргентинский регистр инсульта у детей

Аргентинский регистр инсульта начал свою работу в мае 1992 г. С мая 1992 г. по ноябрь 2004 г. в регистр были включены 150 детей в возрасте от 0,2 мес до 18 лет: 112 детей с артериальным ИИ и 38 детей с тромбозом венозных синусов. Каждый пациент проходил обследование у гематолога и невролога при обнаружении инсульта и как минимум 1 раз в год в дальнейшем. Стандартизированная документируемая информация включала клиническую картину, данные о тромбозах в анамнезе пациента и в семейном анамнезе, основные заболевания и косвенные факторы риска, лабораторные результаты, методы нейровизуализации, лечение и исходы (данные обновлялись при каждом посещении врача). Все данные были собраны проспективно [12].

Другие регистры инсульта у детей

Помимо описанных выше регистров, сбор данных о случаях детского инсульта также проводится в рамках международного исследования детского ИИ (International Pediatric Stroke Study, IPSS) [23], Датского национального регистра пациентов [23, 24] и базы данных Калифорнии. Исследование, проведенное с использованием информации базы данных Калифорнии, включившей 2278 пациентов с первичным инсультом в возрасте от 1 мес до 19 лет (при этом частота случаев инсульта составила 2,3 на 100 тыс. детей: 1,2 — для ИИ и 1,1 — для геморрагического инсульта), показало зависимость частоты инсультов у детей от пола и расовой принадлежности. Так, по сравнению с детьми европеоидной расы афроамериканцы были более подвержены риску ИИ (относительный риск (relative risk, RR) 2,59; 95 % ДИ 2,17–3,09; $p < 0,0001$), при этом испанцы имели меньший риск возникновения ИИ (RR 0,70; ДИ 0,60–0,82; $p < 0,0001$), тогда как риск возникновения ИИ у азиатов и европеоидов был сходен. Даже при исключении случаев сопутствующей серповидно-клеточной анемии повышенный риск инсульта сохранялся у афроамериканцев. При этом показатели летальности были сходны между различными этническими группами.

Мальчики имели более высокий риск возникновения инсультов, чем девочки (RR 1,25; ДИ 1,11–1,40; $p = 0,0002$), и повышенный риск инсульта сохранялся у них даже при устранении фактора травмы. По сравнению с девочками мальчики имели и более высокую летальность от ИИ (17 % против 12 %, $p = 0,002$) [13].

Анализ зависимости случаев артериального инсульта в детском возрасте от пола ребенка был проведен

Таблица 2. Доля мальчиков с ишемическим инсультом и церебральным тромбозом, стратифицированных по этиологии, в исследуемой популяции пациентов, включенных в международное исследование инсульта у детей

Table 2. Proportion of boys with ischemic stroke and cerebral thrombosis (stratified by etiology) among patients included into the International Pediatric Stroke Study

Этиология* Etiology*	Число мальчиков/общее число пациентов Number of boys/total number of patients	Доля мальчиков, % (95 % доверительный интервал) Proportion of boys, % (95 % confidence interval)	p**
Васкулопатии: Vasculopathies:	176/299	59 (53–64)	0,084
стеноз stenosis	82/145	57 (48–65)	0,409
диссекция dissection	43/58	74 (61–85)	0,013
болезнь мойя-мойя moyamoya disease	34/77	44 (33–56)	0,333
васкулит vasculitis	24/33	73 (54–77)	0,076
транзиторная церебральная артериопатия transient cerebral arteriopathy	8/16	50 (25–75)	1,000
артериопатия, обусловленная ветряной оспой Varicella zoster-associated arteriopathy	14/25	56 (35–76)	0,777
Заболевания сердца: Cardiovascular diseases:	167/293	57 (51–63)	0,185
врожденные congenital	110/189	58 (51–65)	0,215
приобретенные acquired	27/43	63 (47–77)	0,276
Другие хронические заболевания Other chronic diseases	208/379	55 (50–60)	0,382
Острые заболевания головы и шеи: Acute head and neck diseases	173/267	65 (59–71)	0,002
травмы головы и шеи head and neck trauma	57/83	69 (58–78)	0,026
Другие острые заболевания Other acute diseases	238/363	66 (60–70)	0,0002

*Категории не являются взаимоисключающими. **Сравнение с ожидаемым распределением популяции 51,7 %.

*These categories are not mutually exclusive. **Compared to the expected distribution of 51.7 %.

и на базе IPSS. В исследуемую популяцию были включены 1187 детей в возрасте от рождения до 19 лет с ИИ и церебральным тромбозом: 925 детей с артериальным ИИ, 246 детей с церебральным венозным тромбозом и 16 детей с 2 типами инсульта. В каждой из подгрупп пациентов преобладали дети мужского пола: 60 % среди всех включенных в анализ детей, 58 % среди детей с артериальным ИИ и 65 % среди детей с церебральным венозным тромбозом. При стратификации пациентов по возрасту (неонатальный период/детский возраст) преобладание мужского пола в подгруппах по типу инсульта сохранялось.

Для большинства этиологических факторов также наблюдалось преобладание пациентов мужского пола (табл. 2). Наибольшая доля мальчиков отмечена среди пациентов с инсультом, обусловленным артериальной диссекцией (74 %) либо травмой головы или шеи

(69 %), при этом данные категории не были взаимоисключающими.

Наибольшая доля (75 %) мальчиков отмечена среди детей с артериальным ИИ и травмами в анамнезе, однако мальчики также преобладали и в подгруппе детей с артериальным ИИ без травм в анамнезе (57 %). Гендерных различий по показателям неврологического дефицита при выписке и смертности не было выявлено.

Таким образом, было показано, что ИИ в детском возрасте чаще встречается у мальчиков, независимо от возраста, подтипа инсульта и наличия травмы [15].

Московский регистр инсульта

Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 27.02.2014 № 169 на базе ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

(МДГКБ ДЗМ) был создан Центр по лечению цереброваскулярной патологии детей и подростков (далее Центр). Целью работы данного Центра является совершенствование диагностики и лечения инсульта у детей, разработка профилактических мероприятий, организация катамнестического наблюдения, с учетом типа инсульта и возраста пациентов. Одной из задач Центра было создание и ведение городского регистра детей, перенесших инсульт. Создание Московского регистра инсульта у детей начиналось со сбора демографических данных детей, проходивших лечение в ГУБЗ МДГКБ ДЗМ с диагнозом «нарушение мозгового кровообращения по ишемическому/геморрагическому типу (ОНМК)». Проводимая работа группы специалистов, подготовленных по программе детского инсульта (неврологи, нейрохирурги, кардиологи, гематологи, ревматологи, реаниматологи), показала, что регистр детского инсульта требует более сложной организации и включения большего числа параметров, а именно всех возможных этиологических факторов и их сочетаний (инфекции, травмы, тромбофилия и др.), анамнестических данных (транзиторные ишемические атаки в анамнезе), проводимых профилактических мероприятий, данных катамнеза, а также нуждается в стандартизации оценки тяжести инсульта в острый период и исхода инсульта по международным шкалам.

Дальнейший анализ полученных данных необходим для создания и отработки оптимального унифицированного алгоритма обследования всех пациентов, поступающих с направляющим диагнозом ОНМК, с учетом возраста, анамнеза, сроков появления клинических симптомов, для разработки протоколов лечения детей с ишемическим и геморрагическим инсультом, внедрения новейших методов диагностики и лечения ОНМК у детей, разработки профилактических мероприятий.

Формирование и наполнение регистра инсульта изменялось с течением времени с учетом задач, встающих перед клиницистами, осуществляющими диагностику, лечение и наблюдение детей с инсультом. С момента начала ведения Московского регистра инсульта число внесенных в него пациентов возрастает (рис. 1).

Анализ первых данных нашего регистра позволил сделать предварительные выводы об особенностях ОНМК у детей и подростков, проходящих лечение на базе Центра.

По данным Московского регистра инсульта, сохраняется тенденция к преобладанию в структуре ОНМК ишемических поражений по сравнению с геморрагическими (в 2017 г. — 70,3 % против 29,7 %; в 2016 г. — 68,6 % против 31,4 %; в 2015 г. — 61 % против 39 %).

Обращают на себя внимание возрастные особенности различных типов инсульта у детей и подростков (рис. 2).

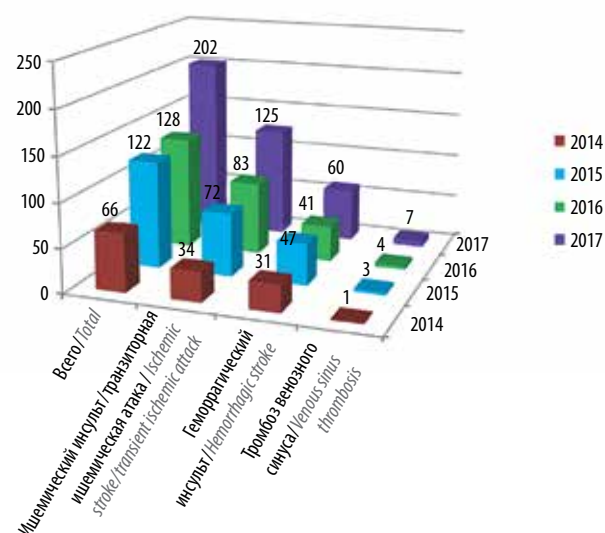


Рис. 1. Число детей, включенных в Московский регистр инсульта в период 2014–2017 гг., в зависимости от типа инсульта

Fig. 1. Number of children entered into the Moscow Stroke Register between 2014 and 2017 depending on the type of stroke

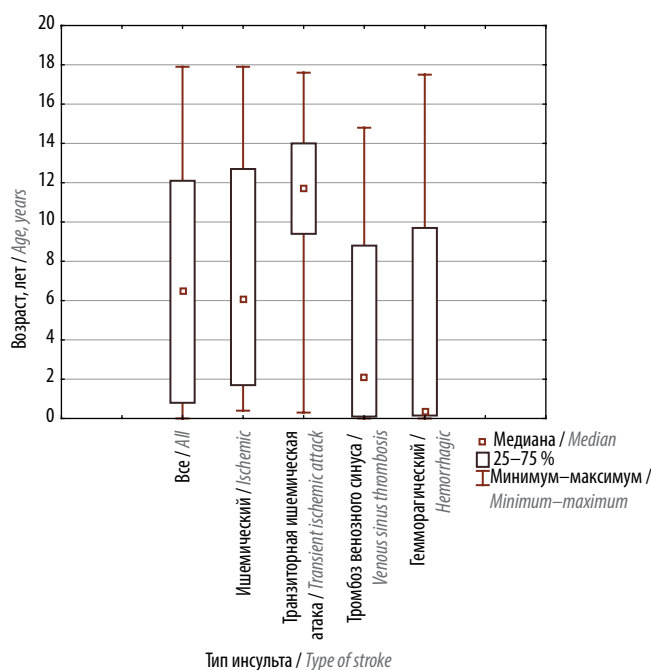


Рис. 2. Средний возраст возникновения инсульта в зависимости от его типа

Fig. 2. Mean age at stroke depending on its type

Метод регистра позволяет одновременно проследить особенности связи пола и возраста с типом инсульта. Первичный анализ представлен на рис. 3.

Своевременная диагностика ОНМК у детей и подростков является важной проблемой. Часто первые симптомы неспецифичны, а возникший неврологический дефицит требует проведения широкого диагностического поиска. С этой целью с помощью данных Центра ведется работа по созданию скрининговых

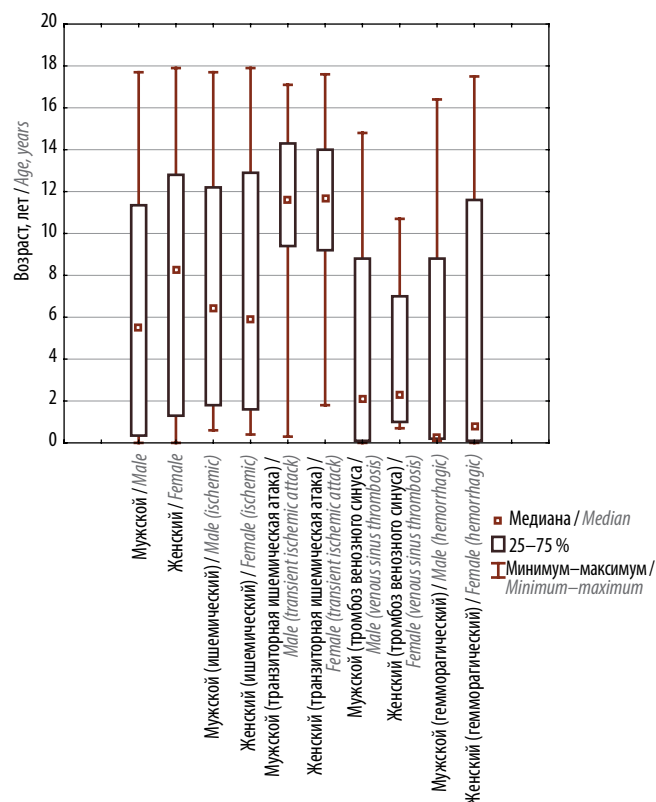


Рис. 3. Средний возраст дебюта различных типов инсульта в зависимости от пола

Fig. 3. Mean age of onset of various strokes depending on gender

шкал для диагностики инсульта у детей на основе ранних клинических проявлений инсульта в педиатрической популяции (рис. 4).

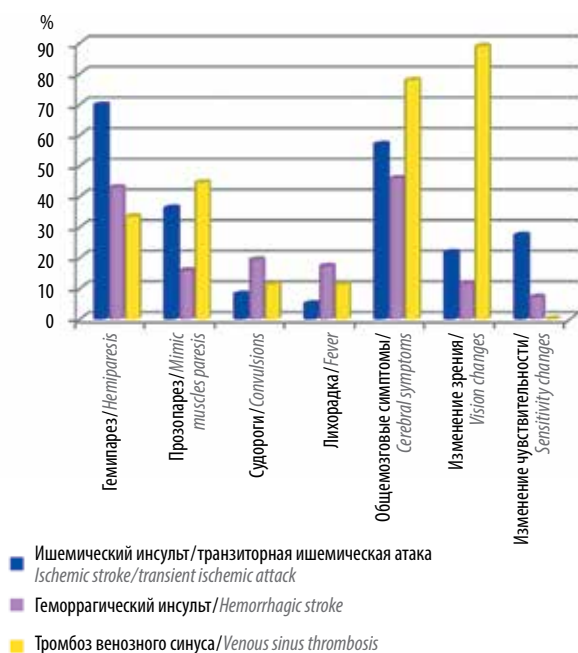


Рис. 4. Симптомы манифестации острого нарушения мозгового кровообращения в зависимости от типа инсульта

Fig. 4. Clinical manifestations of acute stroke depending on its type

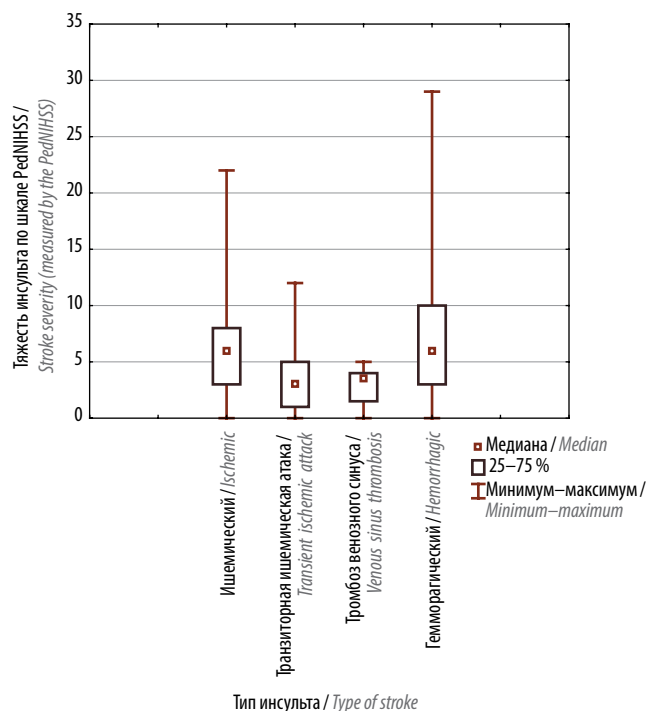


Рис. 5. Тяжесть различных типов инсульта по шкале PedNIHSS при поступлении пациентов

Fig. 5. Severity of various strokes (measured by the PedNIHSS) at admission

С целью объективизации оценки тяжести инсульта применяется международная шкала PedNIHSS (Pediatric National Institute Health Stroke Scale, педиатрическая шкала инсульта Национального института здоровья США): 1–4 балла — легкий инсульт, 5–15 баллов — инсульт средней тяжести, 16–20 баллов — умеренно тяжелый инсульт, 21–42 балла — тяжелый инсульт (рис. 5).

По данным регистра, тяжесть ОНМК была выше при геморрагическом типе и соответствовала инсульту средней тяжести (5–14 баллов), однако у некоторых пациентов с ОНМК по ишемическому типу состояние было расценено как тяжелый инсульт (22 балла).

Выраженность клинической симптоматики, компенсаторные возможности, сочетание различных этиологических факторов зависят от возраста ребенка и определяют тяжесть инсульта. Из табл. 3 видно, что в среднем более выраженный неврологический дефицит отмечался у детей первых 5 лет жизни.

Поскольку причины инсульта у детей и подростков значительно отличаются от таковых у взрослых, этиологический анализ представляет значительный интерес, особенно в таком мегаполисе, как Москва (см. табл. 3).

При сравнительном анализе данных Московского регистра инсульта с результатами IPSS можно отметить, что среди наших пациентов наибольшую долю составляют дети с нарушением в системе гемостаза (тромбофилией), аномалиями строения сосудов

Таблица 3. Основные этиологические факторы острого нарушения мозгового кровообращения у детей по данным регистра ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы»

Table 3. Main etiological factors of acute stroke in children according to the Register of Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

Этиологический фактор Etiological factor	Частота, % Frequency, %
Тромбофилия Thrombophilia	32,7
Коагулопатия (витамин К-зависимая) Coagulopathy (vitamin K-dependent)	11,7
Артериовенозная мальформация Arteriovenous malformation	10,7
Инфекционное заболевание Infectious disease	8,8
Артериопатия Arteriopathy	4,7
Васкулит (системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, склеродермия) Vasculitis (systemic lupus erythematosus, juvenile rheumatoid arthritis, scleroderma)	4,6
Нарушение ритма сердца Cardiac rhythm disturbance	2,9
Черепно-мозговая травма Traumatic brain injury	2,9
Заболевание сердца (в том числе оперированный врожденный порок сердца) Heart disease (including operated congenital heart disease)	2,6
Опухоль мозга Brain tumor	2,2
Опухоль вне мозговой локализации Extracerebral tumor	1,6
Дискинезия головного мозга Dyskinesia of the brain	1,6
Мигрень Migraine	1,3
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	1,0
Патология шейного отдела позвоночника Cervical spine disorders	0,7
Сахарный диабет I типа Type I diabetes mellitus	0,3

(артериовенозные мальформации) и артериопатиями, в том числе на фоне инфекционных заболеваний. Данные различия могут быть связаны с особенностями клиник, принимавших участие в исследовании IPSS. Поскольку на базе ГБУЗ МДГКБ ДЗМ функционирует городской гематологический центр, в который направляются дети с нарушением в системе гемостаза (в том числе в рамках перевода из других стационаров), то и число данных пациентов значительное. Учет соматических заболеваний особенно важен в педиатрической практике. Согласно теории «двух ударов»

(Н.Л. Козловская, 2003), на 1-й предрасполагающий тромбофилический фактор («первый удар») накладываются дополнительные локальные или острые триггеры («второй удар»), что и способствует развитию тромбозов в определенное время и в определенном месте сосудистого русла. Врожденная тромбофилия способствует увеличению размеров ишемического очага, повышает вероятность развития повторных и клинически немых инсультов [1]. Как видно из приведенных данных Московского регистра, основными этиологическими факторами инсульта являются патология

Таблица 4. Связь тяжести инсульта (по шкале PedNIHSS) с инфекционными заболеваниями (подтвержденными лабораторно)
Table 4. Correlation between stroke severity (measured by the PedNIHSS) and infectious diseases (laboratory confirmed)

Сравниваемый показатель Comparable parameter		Тяжесть инсульта по шкале PedNIHSS Stroke severity (measured by the PedNIHSS)	Инфекции до 1-го месяца Infections up to 1st month	Вирус Эпштейна–Барр Epstein–Barr virus	Цитомегаловирус Cytomegalovirus	Вирус герпеса человека Human herpes virus			
						1-го типа Type 1	2-го типа Type 2	3-го типа Type 3	6-го типа Type 6
Тяжесть инсульта по шкале PedNIHSS Stroke severity (measured by the PedNIHSS)		1,000 000	–0,165 623	–0,215 973	–0,136 451	–0,096 183	–	–	–
Инфекции до 1-го месяца Infections up to 1st month		–0,165 623	1,000 000	0,225 773	0,027 529	0,059 318	–	–	–
Вирус Эпштейна–Барр Epstein–Barr virus		–0,215 973	0,225 773	1,000 000	0,423 454	0,230 900	–	–	–
Цитомегаловирус Cytomegalovirus		–0,136 451	0,027 529	0,423 454	1,000 000	0,563 545	–	–	–
Вирус герпеса человека Human herpes virus	1-го типа Type 1	–0,096 183	0,059 318	0,230 900	0,563 545	1,000 000	–	–	–
	2-го типа Type 2	–	–	–	–	–	1,000 000	–	–
	3-го типа Type 3	–	–	–	–	–	–	1,000 000	–
	6-го типа Type 6	–	–	–	–	–	–	–	1,000 000

Примечание. Красным цветом выделена статистически значимая корреляция подтвержденной инфекции и вирусоносительства с тяжестью инсульта по шкале PedNIHSS.

Note. Red color indicates a statistically significant correlation between the confirmed infection/virus carrying and stroke severity (measured by the PedNIHSS).

системы гемостаза и аномалия строения сосудов; возможным фактором, запускающим ишемический процесс, становятся инфекционные заболевания. По-прежнему остается высокой доля детей с поздней формой геморрагической болезни новорожденных.

Роль триггеров инсульта, по данным литературы, наиболее часто выполняют инфекционные агенты, а также травмы головы и шеи (даже минимальные). В целом, роли инфекционного процесса в возникновении ИИ у детей придается большое значение, особенно в механизме развития артериопатии. По данным нашего анализа, доля детей с ОНМК, развившимся на фоне инфекционных заболеваний, достаточно высока – 8,8 %. Ведение регистра позволило провести первичный анализ связи тяжести инсульта (по шкале PedNIHSS) с инфекционными заболеваниями (табл. 4).

Одной из важнейших задач при создании и ведении регистра инсультов является выявление возможных факторов риска и их сочетания при возникновении первичных инсультов и профилактика повторных инсультов. У детей, в отличие от взрослых, возможных факторов риска ОНМК больше, при этом значение каждого из них недостаточно определено, что требует дальнейшего изучения. С этой целью мы в 2017 г. внесли в Московский регистр возможные факторы риска для последующего анализа и изучения их значения в развитии инсульта. Внесенные факторы риска (включая катамнестическое наблюдение) позволили проанализировать истории 226 пациентов. По данным анализа, наиболее часто отмечалось сочетание ОНМК с острыми инфекциями (42 случая), хроническими инфекциями (30), черепно-мозговой травмой (23),

соединительнотканной дисплазией (35) и аномалиями строения сосудов (32 случая). Кроме того, было выявлено и сочетание нескольких факторов риска: хронические инфекции/аномалии сосудов (18 случаев), хронические инфекции/дисплазия соединительной ткани (23), острые инфекции/заболевания крови (22), заболевания сердца/инфекции (11 случаев).

Выводы

Проблема инсульта в детском возрасте актуальна в нейрорепедиатрии, так как цереброваскулярные заболевания являются одной из важнейших причин смертности и хронической заболеваемости детей. Диагностика этой патологии у детей часто запаздывает из-за слабо выраженных и неспецифических симптомов и требует исключения широкого круга других заболеваний, как врожденных, так и приобретенных. Известно более 100 факторов риска инсульта у детей, которые значительно отличаются от факторов риска во взрослой популяции, и большинство исследователей отмечают мультифакториальность ОНМК у детей.

Сравнивая первые результаты работы Центра по лечению цереброваскулярной патологии детей и подростков ГБУЗ МДГКБ ДЗМ с приведенными в литературе, можно отметить, что данные по выявляемости инсульта у детей и его этиологии различаются, и это, вероятно, связано с профилем отделений различных клиник, где проводилось лечение детей с цереброваскулярной патологией.

Созданный регистр позволяет оценить заболеваемость инсультом у детей в г. Москве. Полученная информация необходима для создания оптимальной системы помощи детям с цереброваскулярной патологией от момента появления первых клинических симптомов до перевода пациента на этап реабилитации, для координации деятельности московских клиник по лечению пациентов с данной патологией, разработки маршрутизации детей, создания протоколов по диагностике и лечению инсульта в педиатрической популяции, разработки методов вторичной профилактики

в зависимости от этиологии инсульта (или сочетания этиологических факторов) и факторов риска, для внедрения семейного консультирования.

Сравнительный анализ регистров инсульта у детей, созданных в других странах, показал, что наиболее оптимальным является проведение данной работы на базе многопрофильных педиатрических стационаров, позволяющих совместить своевременную и всестороннюю диагностику с выявлением всех значимых этиологических факторов инсульта. Это наглядно показано на примере регистра детского инсульта, который ведется на базе ГБУЗ МДГКБ ДЗМ. Многопрофильная команда специалистов, подготовленных в сфере инсульта у детей, на базе больницы обеспечивает полноценную диагностику и определяет оптимальные терапевтические стратегии.

Как показывает анализ диагнозов, с которым дети поступали в стационар, настороженность педиатров, неврологов и других специалистов в отношении инсульта у детей достаточно низкая.

Согласно разработанным НАБИ рекомендациям госпитальный регистр позволяет получить данные о медицинских и социально-экономических последствиях, состоянии системы оказания стационарной помощи больным в данном регионе, потребности в реабилитационных мероприятиях.

Информированность врачей неотложной помощи, педиатров и врачей других профилей, работающих в педиатрии, о возможности возникновения инсульта у детей позволит улучшить своевременную диагностику цереброваскулярных заболеваний со своевременным направлением таких больных на госпитализацию и консультацию к профильным специалистам.

Реабилитационные мероприятия являются важной составляющей в программе ведения детей, перенесших инсульт, и всестороннее диагностическое обследование таких пациентов позволит разработать индивидуализированную программу восстановительного лечения с одновременным проведением вторичной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гусев В.В., Львова О.А. Врожденные и наследуемые нарушения метаболизма как причины инсультов у молодых пациентов и детей. Системная интеграция в здравоохранении 2010;4(10): 51–9. [Gusev V.V., L'vova O.A. Congenital and inherited metabolic disorders as a cause of strokes in young patients and children. Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneni = System Integration in Health Care 2010;4(10):51–9. (In Russ.)].
2. Зыков В.П., Васильев С.А., Комарова И.Б. и др. Ишемический инсульт в детском возрасте. Лечебное дело 2009;(2):12–20. [Zykov V.P., Vasil'yev S.A., Komarova I.B. et al. Ischemic stroke in childhood. General Medicine 2009;(2):12–20. (In Russ.)].
3. История НАБИ. Национальная Ассоциация по борьбе с инсультом, 2017. Доступно по: http://nabiland.ru/info.aspx_id=83.html. [History of NAAS. National Association Against Stroke, 2017. Available at: http://nabiland.ru/info.aspx_id=83.html. (In Russ.)].
4. Колтунов И.Е., Щедеркина И.О. Проблема инсульта у детей: актуальность и перспективы. Детский доктор 2016;3(3):10–1. [Koltunov I.E., Schederkina I.O. Stroke in children: relevance of the problem and outlooks. Detskiy doktor = Children's doctor 2016;3(3):10–1. (In Russ.)].
5. Маслюк О.А., Смоленцева И.Г., Амосова Н.А. и др. Госпитальный ре-

- гистр инсульта в специализированном отделении для больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Саратовский научно-медицинский журнал 2014;10(4):819–23. [Maslyuk O.A., Smolentseva I.G., Amosova N.A. et al. Hospital stroke register in a specialized ward for patients with acute stroke. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Research 2014;10(4):819–23. (In Russ.)].
6. Скворцова В.И., Крылов В.В. Геморрагический инсульт. Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 160 с. [Skvortsova V.I., Krylov V.V. Hemorrhagic stroke. Practical guidance. Moscow: GEOTAR-Media, 2005. 160 p. (In Russ.)].
7. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. и др. Госпитальный регистр инсульта. Методические рекомендации по проведению исследования. М.: Минздравсоцразвития РФ, 2006. 24 с. [Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Pryanikova N.A. et al. Hospital stroke register. Methodological guidelines for the study. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2006. 24 p. (In Russ.)].
8. Стаховская Л.В., Котова С.В. Инсульт. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. 23 с. [Stakhovskaya L.V., Kotova S.V. Stroke. Guideline for physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. 23 p. (In Russ.)].
9. Щедеркина И.О., Заваденко Н.Н., Колтунов И.Е. Инсульт у детей и подростков: формирование педиатрического регистра. Журнал неврологии и психиатрии 2016;116(9):24–9. [Schederkina I.O., Zavadenko N.N., Koltunov I.E. Stroke in children and adolescents: creating a pediatric register. Zhurnal neurologii i psikiatrii = Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(9):24–9. (In Russ.)].
10. Шмидт Е.В., Макинский Т.А. Мозговой инсульт. Заболеваемость и смертность. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1979;4:427–32. [Shmidt E.V., Makinskiy T.A. Cerebral stroke. Incidence and mortality. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1979;4:427–32. (In Russ.)].
11. Agrawal N., Johnston S.C., Wu Y.W. et al. Imaging data reveal a higher pediatric stroke incidence than prior US estimates. Stroke 2009;40(11):3415–21. PMID: 19762687. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.564633.
12. Bonduel M., Sciuccati G., Hepner M. et al. Arterial ischemic stroke and cerebral venous thrombosis in children: a 12-year Argentinean registry. Acta Haematol 2006;115(3–4):180–5. PMID: 16549893. DOI: 10.1159/000090932.
13. De Veber G.A., Kirton A., Booth F.A. et al. Epidemiology and outcomes of arterial ischemic stroke in children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. Pediatr Neurol 2017;69:58–70. PMID: 28254555. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016.
14. Giroud M., Lemesle M., Gouyon J.B. et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: a study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. J Clin Epidemiol 1995;48(11):1343–8. PMID: 7490597.
15. Golomb M.R., Fullerton H.J., Nowak-Gottl U. et al. Male predominance in childhood ischemic stroke: findings from the international pediatric stroke study. Stroke 2009;40(1):52–7. PMID: 18787197. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.521203.
16. Gorman K.M., Wainwright M.S. Adult stroke screening tool in childhood ischemic stroke. Pediatr Neurol Briefs 2017;31(1):3. PMID: 28070152. DOI: 10.1584/ped-neurbriefs-31-1-3.
17. Hatano S. Experience from a multicentre stroke registre: preliminary report. Bull World Health Organ 1976;54(5):541–53. PMID: 1088404.
18. Heron M. Deaths: leading causes for 2010. Natl Vital Stat Rep 2010;62(6):1–97. PMID: 24364902.
19. Kjellstrom T., Norrving B., Shatchkute A. Helsingborg declaration 2006 on Europe stroke strategies. Cerebrovasc Dis 2007;23(2–3):231–41. PMID: 17139166. DOI: 10.1159/000097646.
20. Mackay M.T. et al. Performance of bedside stroke recognition tools in discriminating childhood stroke from mimics. Neurology 2016;86(23):2154–61. PMID: 27178704. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002736.
21. Roach E.S., Golomb M.R., Adams R. et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a special writing group of the american heart association stroke council and the council on cardiovascular disease in the young. Stroke 2008;39(9):2644–91. PMID: 18635845. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.189696.
22. Steinlin M., Pfister I., Pavlovic J. et al. The first three years of the Swiss Neuropaediatric Stroke Registry (SNPSR): a population-based study of incidence, symptoms and risk factors. Neuropediatrics 2005;36(2):90–7. PMID: 15822021. DOI: 10.1055/s-2005-837658.
23. Suppiej A. et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis: first report from the italian registry of pediatric thrombosis (R.I.T.I., Registro Italiano Trombosi Infantili). Thromb Haemost 2015;113(6):1270–7. PMID: 25761414. DOI: 10.1160/TH14-05-0431.
24. Tuckuviene R., Christensen A.L., Helgestad J. et al. Paediatric arterial ischaemic stroke and cerebral sinovenous thrombosis in Denmark 1994–2006: a nationwide population-based study. Acta Paediatrica 2011;100(4):543–9. PMID: 21114523. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.02100.x.
25. Whitehouse W. Guideline for the management of stroke in children and young people. Nottingham Children's Hospital, 2016. Available at: <https://www.nuh.nhs.uk/handlers/downloads.ashx?id=61135>.

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

Мультимодальные вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике энцефалита, диссеминированного энцефаломиелита и рассеянного склероза у детей

Е.Ю. Скрипченко^{1, 2}, А.В. Клишкин³, В.Б. Войтенков³, Н.В. Скрипченко^{1, 3}, А.В. Суровцева³

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

²ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН»; Россия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 9;

³ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 9

Контакты: Наталья Викторовна Скрипченко snv@niidi.ru

Введение. Неуклонный рост в педиатрической популяции числа заболеваний центральной нервной системы, таких как энцефалиты (ЭФ), острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) и рассеянный склероз (РС), схожесть их клинических проявлений в дебюте, отсутствие универсальных критериев дифференциальной диагностики и возможность трансформации ОДЭМ в РС в случае поздней диагностики и неадекватного лечения обуславливают актуальность изучения данной проблемы.

Цель исследования — представить характеристику, диагностические и прогностические возможности мультимодальных вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) у детей с ЭФ, ОДЭМ и РС.

Материалы и методы. В исследование были включены 200 детей: 50 с РС (средний возраст $14,0 \pm 3,7$ года), 50 с ОДЭМ (средний возраст $14,0 \pm 3,5$ года), 50 с ЭФ (средний возраст $12,0 \pm 2,2$ года) и 50 детей группы сравнения (средний возраст $14,0 \pm 3,1$ года). Всем пациентам проведены неврологическое обследование, магнитно-резонансная томография головного мозга, исследования с использованием зрительных вызванных потенциалов, акустических стволовых вызванных потенциалов, когнитивных вызванных потенциалов на слуховой стимул Р300, соматосенсорных вызванных потенциалов, а также диагностическая ТКМС.

Результаты. Установлено, что в острый период ЭФ амплитуда Р37–N45 $< 0,7$ мкВ и амплитуда коркового вызванного моторного ответа с т. abductor hallucis $< 0,1$ мВ указывают на неблагоприятный исход с наличием очаговых неврологических симптомов разной степени выраженности через 6 мес от начала заболевания. При исследовании зрительных вызванных потенциалов у детей с диагнозом ОДЭМ увеличенный латентный период P100 > 124 мс может указывать на дальнейший исход ОДЭМ в РС. Значение латентного периода P100 > 132 мс и отсутствие коркового вызванного моторного ответа с т. abductor hallucis в дебюте РС указывают на высокий риск прогрессирования заболевания и дальнейшей инвалидизации.

Выводы. ТКМС и исследование мультимодальных вызванных потенциалов мозга с учетом показателей проведения и амплитудных параметров ответов позволяют определять характер, тяжесть поражения головного мозга, выявлять субклинические нарушения функции центральной нервной системы, проводить мониторинг восстановительных процессов и прогнозировать различные исходы при ЭФ, ОДЭМ и РС у детей.

Ключевые слова: энцефалит, диссеминированный энцефаломиелит, рассеянный склероз, вызванные потенциалы мозга, транскраниальная магнитная стимуляция, дети

Для цитирования: Скрипченко Е.Ю., Клишкин А.В., Войтенков В.Б. и др. Мультимодальные вызванные потенциалы и транскраниальная магнитная стимуляция в диагностике энцефалита, диссеминированного энцефаломиелита и рассеянного склероза у детей. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):20–33.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-20-33

MULTIMODAL EVOKED POTENTIALS AND TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN DIAGNOSTICS OF CHILDREN WITH ENCEPHALITIS, ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS AND MULTIPLE SCLEROSIS

E. Yu. Skripchenko^{1, 2}, A. V. Klimkin³, V. B. Voitenkov³, N. V. Skripchenko^{1, 3}, A. V. Surovtseva³

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

²Institute of Human Brain named after N.P. Bekhtereva, Russian Academy of Sciences; 9 Acad. Pavlova St., Saint Petersburg 197376, Russia;

³Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; 9 Prof. Popova St., Saint Petersburg 197022, Russia

Background. The growing incidence of such central nervous system disorders as encephalitis (EP), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and multiple sclerosis (MS) in pediatric population, similarity of their clinical manifestations at the onset, lack of universal diagnostic criteria and the risk of ADEM transformation into MS in the case of late diagnosis and inadequate treatment suggest the importance of this problem.

Objective: to evaluate diagnostic and prognostic value of multimodal evoked potentials and transcranial magnetic stimulation (TCMS) in children with EP, ADEM and MS.

Materials and methods. The study included 200 participants: 50 children with MS (mean age 14.0 ± 3.7 years), 50 children with ADEM (mean age 14.0 ± 3.5 years), 50 children with EP (mean age 12.0 ± 2.2 years) and 50 controls (mean age 14.0 ± 3.1 years). All patients underwent neurological examination, magnetic resonance imaging of the brain, diagnostic TCMS and assessment of visual evoked potentials, brainstem auditory evoked potentials, cognitive evoked potentials P300 to an auditory stimulus and somatosensory evoked potentials.

Results. We found that the P37–N45 amplitude $<0.7 \mu V$ and the amplitude of the cortical evoked motor response from the m. abductor hallucis $<0.1 mV$ in the acute period of EP are associated with unfavorable outcomes with focal neurological symptoms of varying severity 6 month after disease onset. Assessment of visual evoked potentials in children with ADEM demonstrated that increased P100 latency ($>124 msec$) is a risk factor for ADEM transformation into MS. The P100 latency $>132 msec$ and lack of cortical evoked motor response from the m. abductor hallucis at MS onset indicate a high risk of disease progression and further development of disability.

Conclusion. TCMS and assessment of multimodal evoked potentials (with estimating response amplitudes) allow determining the nature and severity of brain lesions, detecting subclinical dysfunction of the central nervous system, monitoring of the recovery processes and predicting outcomes in children with EP, ADEM and MS.

Key words: encephalitis, disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, evoked potentials of brain, transcranial magnetic stimulation, children

For citation: Skripchenko E.Yu., Klimkin A.V., Voitenkov V.B. et al. Multimodal evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in diagnostics of children with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(1):20–33.

Введение

В последние годы в педиатрической популяции в 2 раза возросла частота органических поражений центральной нервной системы (ЦНС), связанных как с воспалительными, так и с гипоксически-ишемическими процессами, следствием которых является демиелинизация и/или дегенерация нервных волокон [17]. Энцефалиты (ЭФ), острый диссеминированный энцефаломиелит (ОДЭМ) и рассеянный склероз (РС) являются наиболее частыми заболеваниями ЦНС у детей. Тяжесть поражения нервной системы, быстрота развития заболевания, высокая (4–30 %) летальность и частота инвалидизации у детей обуславливают актуальность их изучения [15]. Наличие общих причинно-значимых факторов, ряда универсальных патогенетических механизмов, схожесть клинических проявлений в дебюте заболевания, отсутствие абсолютных диагностически значимых критериев обуславливают необходимость своевременной дифференциальной диагностики для выбора тактики ведения в остром периоде заболевания, что определяет его исход.

ЭФ встречаются в любом возрасте, однако преобладают у детей 4–6 лет (до 27,5 % случаев) и 13–17 лет (до 31,9 %) [8]. В этиологии ЭФ до 80–89 % занимают вирусы. Течение ЭФ у детей, как правило, острое — в 56,7 % случаев, в 19,7 % — затяжное, а у 23,6 % детей отмечается хроническое течение заболевания [7]. Хронические ЭФ в 63 % случаев имеют место у детей старше 13 лет, отличаются

волнообразным течением, стойким сохранением и/или нарастанием морфологического дефицита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и при отсутствии этиотропной терапии заканчиваются тяжелой инвалидизацией с возможным летальным исходом. Частота инвалидизации при ЭФ составляет около 15 %, однако у детей раннего возраста достигает 30 % [21]. Наиболее частыми заболеваниями детей и подростков являются ОДЭМ и рецидивирующе-ремиттирующий РС. ОДЭМ, также называемый постинфекционным энцефаломиелитом и иммуноопосредованным энцефаломиелитом, представляет собой мультифокальное однофазное (в редких случаях мультифазное) воспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, при котором в патологический процесс вовлекаются несколько областей белого вещества (редко — серое вещество и спинной мозг), и чаще наблюдается после недавних (спустя 1–2 нед) вирусных или бактериальных инфекций или (реже) после вакцинации, хотя конкретный этиологический агент верифицируется не всегда [12]. Заболеваемость ОДЭМ в педиатрической популяции колеблется от 0,07–0,40 случая на 100 тыс. детей в год. В отличие от РС, ОДЭМ и ЭФ в большинстве случаев при адекватной терапии заканчиваются полным выздоровлением [16]. При мультифазном течении ОДЭМ риск трансформации в РС составляет до 15–20 % [5]. Среди факторов, способствующих трансформации в РС, рассматривают женский пол, инфицированность

вирусом Эпштейна–Барр, низкий уровень витамина D, курение, наличие определенных генетических аллелей (HLA DRB1*1501, рецепторы интерлейкина 2, интерлейкина 7) [6, 9, 11, 14]. Установление диагноза РС основывается прежде всего на клинических проявлениях и результатах МРТ-исследования, однако для уточнения диагноза часто требуются проведение МРТ в динамике, исследование цереброспинальной жидкости, аутоиммунное и генетическое тестирование. В связи с этим актуальным является поиск доступных неинвазивных диагностических методик, с помощью которых на ранних этапах возможно проведение дифференциального диагноза между различными заболеваниями, протекающими с органическим поражением нервной системы.

Общепризнано, что в структурной диагностике демиелинизирующего поражения ЦНС главенствующее место занимает МРТ-исследование, позволяющее устанавливать характер, локализацию и объем поражения ЦНС. Однако степень нарушения функции мозга при ЭФ связана с выраженностью не только структурных, но и функциональных нарушений, что требует дополнительного использования в диагностике методов функционального исследования ЦНС — метода мультимодальных вызванных потенциалов (ВП) головного мозга и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) [10]. Внедрение в неврологическую практику методов ВП и ТКМС значительно расширяет представления о функциональном состоянии как головного, так и спинного мозга.

Использование различных модальностей ВП повышает чувствительность в диагностике ОДЭМ и РС. Метод ВП основан на выделении ответов мозга на слуховые, зрительные или электрические стимулы и служит для объективного тестирования функций головного и спинного мозга, позволяет оценить локализацию и тяжесть поражения. Данный метод нашел широкое применение в диагностике проявлений РС с целью определения распространенности поражения мозга и прогрессирования заболевания даже при отсутствии клинических и МР-признаков обострения [13]. Одним из самых чувствительных объективных методов обнаружения процесса демиелинизации как проявления РС является метод зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) мозга [2, 4]. МРТ в режимах T1, T2 и T1 + гадолиний, а также клиническая картина считаются стандартом диагностики и мониторинга РС, однако данные нейровизуализации и клиническая картина заболевания могут различаться и демонстрировать так называемый функционально-анатомический парадокс [26]. ВП, напротив, хорошо коррелируют с функциональными нарушениями проводников спинного и головного мозга. Параметры латентного периода, амплитуды спинальных и корковых ВП имеют высокую чувствительность в обнаружении

демиелинизирующего и/или аксонального поражения ЦНС. Увеличение латентного периода наблюдается при демиелинизации, тогда как блок проведения или аксональное поражение проявляются снижением амплитуд ВП. В предыдущих исследованиях была показана положительная корреляционная связь ВП со степенью тяжести по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) у взрослых пациентов с РС [24, 25]. Однако при обзоре доступной литературы не было найдено данных о совокупном использовании методов ТКМС и мультимодальных ВП у детей в дифференциальной диагностике ЭФ, ОДЭМ и РС и прогнозировании их исходов.

Цель исследования — представить характеристику, диагностические и прогностические возможности мультимодальных ВП и ТКМС у детей с ЭФ, ОДЭМ и РС.

Материалы и методы

В исследование были включены 200 детей: 50 с РС (средний возраст $14,0 \pm 3,7$ года), 50 с ОДЭМ (средний возраст $14,0 \pm 3,5$ года), 50 с ЭФ (средний возраст $12,0 \pm 2,2$ года) и 50 детей группы сравнения (средний возраст $14,0 \pm 3,1$ года). Все пациенты прошли подробное неврологическое обследование, МРТ головного мозга и полную нейрофизиологическую диагностику за период госпитализации в течение 30–45 дней от момента появления первых симптомов поражения ЦНС. В 66,3 % случаев при ЭФ был выявлен этиологический фактор. В этиологии энцефалитов до 67 % составляли вирусы, среди которых наибольшее значение имели герпесвирусы (43,1 %), в том числе вирусы простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, а также вирус варицелла-зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр (4,2 %), 10,5 % — вирус клещевого энцефалита, реже энтеровирусы (1,1 %), 6,3 % — боррелии. В 34,7 % случаев этиологию ЭФ верифицировать не удалось.

В группу ОДЭМ были включены только дети с клинической формой заболевания в виде ЭФ с острым и подострым началом. Клиническая картина определялась сочетанием нарушений в виде гемипареза (50 % случаев) или тетрапареза (25 %), атаксии мозжечкового (50 %), подкоркового (16,7 %) или сенситивного (8,4 %) типа, менингеального синдрома (75 %), общемозгового синдрома с угнетением сознания (68,9 %).

В группе РС клинически преобладали мозжечковые нарушения и нарушение поверхностной чувствительности, парезы выявлялись в 38 % случаев, нарушение функции черепных нервов — в 35 %. В 80 % случаев наблюдалась гиперрефлексия, и у 25 % пациентов выявлялись патологические кистевые и стопные знаки. В группе преобладали (55 %) дети с легкой степенью инвалидизации (до 2,5 балла по шкале EDSS), средняя степень (3,0–5,5 балла) отмечена у 25 %, тяжелая (≥ 6 баллов) — у 20 % пациентов.

Всех пациентов, включенных в исследование, наблюдали в динамике от 1 до 2 лет с применением клинического, лабораторного и нейрорадиологического мониторинга. Для установления диагноза РС применяли международные критерии McDonald от 2010 г.

Пятьдесят детей без признаков поражения центральной или периферической нервной системы были включены в группу сравнения.

С целью изучения функционального состояния ЦНС всем детям проводили исследование мультимодальных ВП, таких как акустические коротколатентные стволовые ВП (АСВП), акустические когнитивные ВП P300 (КВП), ЗВП на реверсивный шахматный паттерн, коротколатентные соматосенсорные ВП (ССВП) по стандартной методике [4] на 4-канальном электромиографе «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия). Также для оценки функциональных свойств мотонейронов головного мозга и проводящих свойств пирамидных трактов головного и спинного мозга проводили ТКМС.

Для регистрации АСВП применяли 2-канальную систему регистрации с использованием ипсилатерального и контралатерального отведений. Использовали моноауральную стимуляцию через наушники короткими щелчками длительностью 0,1 мс прямоугольной формы с частотой подачи сигнала 11,1 Гц и интенсивностью сигнала на 60 дБ выше индивидуального порога слухового восприятия. При анализе АСВП рассчитывали межпиковые интервалы (МПИ) I–V, I–III, III–V, отражающие скорость проведения импульса по стволовым структурам мозга.

При исследовании ЗВП проводили стимуляцию реверсивным шахматным паттерном с размером ячейки 50'. Для регистрации ЗВП активный электрод располагали в проекции Oz, референтный электрод — в проекции Cz. При анализе учитывались амплитуда и латентность зрительного коркового потенциала P100.

При исследовании КВП на слуховой стимул использовали стандартную стимуляцию в ситуации случайно возникающего события и усреднения редких (значимых стимулов) и частых (незначимых стимулов) событий. Проводили бинауральную стимуляцию: длительность стимула — 50 мс, интенсивность — 80 дБ, период между стимулами — 1 с; частота тона для значимого стимула — 2000 Гц, вероятность — 20–30 %, для незначимого — 1000 Гц, вероятность — 70–80 %. Отведение производили электродами Cz, референтный электрод — ушной электрод A1, заземляющий электрод — Fpz. Оценивали амплитуду P300 (N2–P3) в мкВ и латентность P300 в мс.

Исследование коротколатентных ССВП проводили при чрескожной электрической стимуляции срединного нерва на уровне запястья (ССВП *n. medianus*) и большеберцового нерва (ССВП *n. tibialis*) на уровне

медиальной лодыжки. Интенсивность стимуляции подбирали вручную так, чтобы было заметно движение больших пальцев кисти и стопы, и в среднем она составила от 5 до 10 мА, частота стимуляции — не более 2 Гц. Исследование ССВП на стимуляцию как срединного, так и большеберцового нервов у детей с ЭФ, РС, ОДЭМ проводили с сокращением числа стандартных отведений ввиду тяжести состояния детей, для облегчения переносимости процедуры использовали только 2 канала регистрации. При записи ССВП *n. medianus* на 1-м канале активный электрод располагали в проекции шейного позвонка C5, на 2-м — на голове на 2 см кзади от точек C3 и C4 международной системы «10–20 %». При регистрации ССВП *n. tibialis* на 1-м канале проводили запись потенциала поясничного утолщения N22 (активный электрод располагали над остистым отростком первого поясничного позвонка), на 2-м — коркового потенциала P37, отображающего уровень функциональной активности нейронов корковых проекционных зон стопы (активный электрод располагали в проекции Cz международной системы «10–20 %»). При анализе учитывали потенциалы N13 (потенциал шейного утолщения), N20 (потенциал нейронов корковых проекционных зон руки), P37 (корковый потенциал проекционных зон стопы), рассчитывали МПИ N13–N20 и N22–P37, показывающие скорость проведения импульса по центральным афферентным проводникам, или время центрального сенсорного проведения (ВЦСП).

ТКМС проводили согласно общепринятой стандартной методике [3]. Использовали транскраниальный магнитный стимулятор «Нейро-МСД» («Нейрософт», Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применяли миограф «Нейро-МВП 4» («Нейрософт», Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировали вызванные моторные ответы (ВМО) с рук (*m. abductor pollicis brevis*) и ног (*m. abductor hallucis*). Рассчитывали и анализировали ВМО корковый, время центрального моторного проведения (ВЦМП) при исследовании мышц рук и ног.

Все пациенты или их родители дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные результаты сравнивали между группами. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica (StatSoft, США). Для оценки демографических показателей групп использовали описательные статистические методики. Для нормально распределенных параметров применяли *t*-критерий Стьюдента, в случае распределения, отличного от нормального, — тест Манна–Уитни. Наличие корреляционной связи между явлениями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона. Величину $p < 0,05$ расценивали как статистически достоверную.

Анализ диагностической значимости ВП осуществляли с использованием ROC-анализа пакета программ MedCalc 15.2.2 (MedCalc Software, Бельгия). Оценивали величины площадей под ROC-кривыми (AUROC), значения чувствительности и специфичности. Учитывали модели с хорошей (при AUROC 0,7–0,8) и очень хорошей (при AUROC >0,8) предсказательной способностью при оптимальных уровнях чувствительности и специфичности.

Результаты

Проведенное исследование показало, что при ЗВП на шахматный паттерн среднее значение латентного периода P100 у здоровых детей составило $99,6 \pm 3,9$ мс, у детей в остром периоде ЭФ — $101,6 \pm 4,1$ мс, у детей с ОДЭМ — $112 \pm 6,8$ мс, у детей с РС — $119,0 \pm 7,5$ мс (табл. 1). Наблюдалось достоверное увеличение латентного периода P100 у детей из групп ОДЭМ и РС ($p < 0,01$), амплитуда N75–P100 была достоверно меньше у детей в группах ЭФ и ОДЭМ ($p < 0,01$).

Увеличение латентного периода у детей с РС и ОДЭМ по сравнению с группой сравнения принято расценивать как патогномичный признак демиелинизирующего поражения, снижение амплитуд — как симптом аксонопатии зрительных путей [22]. Таким образом, при дебюте РС наблюдается более тяжелая степень демиелинизации по сравнению с ОДЭМ, тогда как при ЭФ и ОДЭМ в дебюте отмечаются преимущественно проявления аксонопатии или нейронопатии. Такой перевес аксонопатии или нейронопатии при ЭФ и ОДЭМ наиболее вероятно может быть обусловлен тем, что в 45,9 % случаев для ЭФ и ОДЭМ было характерно острое начало с развитием общемозговой симптоматики и угнетением сознания до сопора уже в 1-е сутки заболевания, тогда как в дебюте РС на начальных стадиях заболевания преобладал процесс демиелинизации без проявлений вторичной аксонопатии [22].

По данным АСВП наблюдалось достоверное увеличение МПИ I–V, I–III и III–V у детей из групп ОДЭМ и РС ($p < 0,01$) (см. табл. 1). Отличием между группами ОДЭМ и РС было большее замедление у больных РС на понтomesэнцефальном уровне в виде увеличения МПИ III–V в среднем на 0,3 мс по сравнению с группой ОДЭМ ($p < 0,05$). Замедление проведения по стволовым структурам головного мозга, выявленное в условиях нашего исследования, носило симметричный диффузный и неспецифический характер, с вовлечением центральных отделов слухового анализатора, без признаков поражения периферического отдела, что подтверждалось нормальными значениями амплитуды и латентного периода пика I. Использование АСВП у взрослых с РС и ОДЭМ показало, что в этом случае отклонения от нормы, как правило, являются унилатеральными,

чаще наблюдается удлинение латентностей и МПИ I–III и III–V [23]. В отличие от этих данных в нашем исследовании замедление проведения в 13 (96 %) случаях носило двусторонний характер. Результаты 2-го исследования АСВП (у пациентов с ОДЭМ в периоде реконвалесценции) продемонстрировали положительную динамику с уменьшением величины МПИ практически до нормальных значений у всех пациентов. Можно предполагать, что причинами нарушения проведения по стволу могут служить отек мозга и угнетение восходящей активирующей системы мозга (нарушение деятельности ретикулярной формации) [1]. Увеличение МПИ I–V АСВП выше 4,3 мс наблюдалось только в 13 % наблюдений. Амплитуда пика V по данным межамплитудного соотношения V/I АСВП была снижена у 36 % детей с ЭФ. В 46 % наблюдений при ЭФ отмечалось снижение амплитуды пика III, связанное с вовлеченностью в патологический процесс нейронов на уровне моста головного мозга.

По данным КВП на слуховой стимул наблюдалось достоверное уменьшение амплитуды P300 у детей в группах ЭФ, ОДЭМ и РС ($p < 0,01$) (см. табл. 1). Отличием между группами ЭФ, ОДЭМ и РС было большее уменьшение амплитуды P300 у детей с ЭФ и ОДЭМ ($p < 0,05$). Латентный период P300 был достоверно увеличен только в группе детей с РС и в среднем на 22 мс превышал норму ($p < 0,01$). Замедление скорости когнитивных процессов у больных РС в виде увеличения латентного периода P300 в нашем исследовании подтверждается данными других исследований с использованием КВП на слуховой стимул, что объясняется процессом демиелинизации [20]. B.S. Giesser и соавт. (1992) показали высокую корреляцию между латентностью P300 и когнитивными функциями у пациентов с РС, что характеризуется снижением визуальной и вербальной памяти, а также снижением рабочей оперативной памяти [19]. При ЭФ и ОДЭМ в большинстве случаев наблюдалось снижение оперативной памяти, тогда как скорость когнитивных процессов имела нормальные значения. Наиболее вероятно, как и по данным ЗВП, этот нейрофизиологический паттерн объясняется острым началом заболевания с развитием общемозговой симптоматики, часто с угнетением сознания, что указывает на общее угнетение возбудимости нейронов коры полушарий головного мозга и снижение активности аксонального транспорта [18].

Проведенное исследование показало, что при ССВП во всех группах по сравнению со здоровыми детьми достоверно уменьшалась амплитуда корковых потенциалов нейронов постцентральной извилины в зоне проекции ноги (P37–N45) и в зоне руки (N20–P25) ($p < 0,01$) (см. табл. 1). Бóльшее уменьшение амплитуды корковых потенциалов наблюдалось в группе ОДЭМ. Отличие между группами было

Таблица 1. Показатели вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции в группах пациентов ($M \pm m$)

Table 1. Evoked potentials and transcranial magnetic stimulation in patient groups ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Группа сравнения ($n = 50$) Control group ($n = 50$)	Дети с энцефалитом ($n = 50$) Children with encephalitis ($n = 50$)	Дети с острым диссеминированным энцефаломиелитом ($n = 50$) Children with acute disseminated encephalomyelitis ($n = 50$)	Дети с рассеянным склерозом ($n = 50$) Children with multiple sclerosis ($n = 50$)
Зрительные вызванные потенциалы мозга: Visual evoked brain potentials: латентный период P100, мс P100 latency, msec амплитуда N75–P100, мкВ N75–P100 amplitude, μV	99,6 $\pm$ 3,9 11,8 $\pm$ 4,2	101,6 $\pm$ 4,1 8,8 $\pm$ 1,9*	112,0 $\pm$ 6,8* 7,2 $\pm$ 2,8*	119,0 $\pm$ 7,5* 10,8 $\pm$ 3,2
Акустические стволовые вызванные потенциалы: Brainstem auditory evoked potentials МПИ I–III, мс I–III IPI, msec МПИ III–V, мс III–V IPI, msec МПИ I–V, мс I–V IPI, msec	1,87 $\pm$ 0,11 1,75 $\pm$ 0,14 3,87 $\pm$ 0,15	1,92 $\pm$ 0,26 1,81 $\pm$ 0,18 3,91 $\pm$ 0,19	2,30 $\pm$ 0,53* 2,10 $\pm$ 0,32* 4,2 $\pm$ 0,23*	2,10 $\pm$ 0,23* 2,40 $\pm$ 0,27* 4,30 $\pm$ 0,31*
Когнитивные вызванные потенциалы на слуховой стимул P300: Cognitive evoked potentials P300 to an auditory stimulus: латентность P300, значимый стимул, мс P300 latency, significant stimulus, msec амплитуда P300 (N2–P3), значимый стимул, мкВ P300 amplitude (N2–P3), significant stimulus, μV	315,0 $\pm$ 6,3 11,1 $\pm$ 1,2	314,0 $\pm$ 4,5 7,2 $\pm$ 2,3*	318,0 $\pm$ 8,1 6,4 $\pm$ 2,6*	337,0 $\pm$ 9,8* 8,4 $\pm$ 1,3*
Соматосенсорные вызванные потенциалы: Somatosensory evoked potentials: МПИ N13–P20, мс N13–P20 IPI, msec МПИ N22–P37, мс N22–P37 IPI, msec амплитуда N20–P25, мкВ N20–P25 amplitude, μV амплитуда P37–N45, мкВ P37–N45 amplitude, μV	6,1 $\pm$ 1,2 16,5 $\pm$ 1,6 9,2 $\pm$ 5,2 6,3 $\pm$ 4,1	6,3 $\pm$ 1,5 21,2 $\pm$ 1,2* 3,7 $\pm$ 2,1* 2,1 $\pm$ 1,5*	6,6 $\pm$ 1,7 22,3 $\pm$ 2,3* 1,7 $\pm$ 2,1* 0,8 $\pm$ 0,4*	7,6 $\pm$ 2,4* 24,1 $\pm$ 3,5* 3,3 $\pm$ 1,5* 1,8 $\pm$ 0,7*
Транскраниальная магнитная стимуляция: Transcranial magnetic stimulation: корковый ВМО <i>m. abductor pollicis brevis</i> , мВ cortical EMR from the <i>m. abductor pollicis brevis</i> , μV корковый ВМО <i>m. abductor hallucis</i> , мВ cortical EMR from the <i>m. abductor hallucis</i> , μV ВЦМП руки, мс CMCT to the arm, msec ВЦМП ноги, мс CMCT to the leg, msec	3,7 $\pm$ 1,6 1,5 $\pm$ 0,1 8,7 $\pm$ 1,2 16,7 $\pm$ 1,6	3,2 $\pm$ 2,6 0,9 $\pm$ 0,7* 9,2 $\pm$ 1,8 17,2 $\pm$ 1,5	3,3 $\pm$ 1,9 1,7 $\pm$ 0,3 11,1 $\pm$ 2,2* 18,5 $\pm$ 1,8*	3,5 $\pm$ 1,5 1,7 $\pm$ 0,3 12,1 $\pm$ 2,5* 19,1 $\pm$ 2,3*

Примечание. МПИ — межпиковый интервал; ВМО — вызванный моторный ответ; ВЦМП — время центрального моторного проведения. *Различие достоверно с группой сравнения, $p < 0,01$.

Note. IPI — interpeak interval; EMR — evoked motor response; CMCT — central motor conduction time. *Significant difference compared to the control group, $p < 0.01$.

Таблица 2. Показатели соматосенсорных вызванных потенциалов у детей с энцефалитом, острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом в зависимости от степени тяжести заболевания ($M \pm m$)

Table 2. Somatosensory evoked potentials in children with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis depending on the disease severity ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Степень тяжести заболевания Disease severity	
	средняя (1–4 балла по шкале EDSS) moderate (EDSS score of 1–4)	тяжелая (4,0–9,5 балла по шкале EDSS) severe (EDSS score of 4,0–9,5)
Дети с энцефалитом ($n = 50$) Children with encephalitis ($n = 50$)		
Число детей, $n/\%$ Number of children, $n/\%$	26/52	24/48
Амплитуда N20–P25, мкВ N20–P25 amplitude, μV	$3,2 \pm 1,1^*$	$0,8 \pm 0,7^*$
Амплитуда P37–N45, мкВ P37–N45 amplitude, μV	$2,0 \pm 0,9^*$	$0,6 \pm 0,6^*$
Дети с острым диссеминированным энцефаломиелитом ($n = 50$) Children with acute disseminated encephalomyelitis ($n = 50$)		
Число детей, $n/\%$ Number of children, $n/\%$	32/64	18/36
Амплитуда N20–P25, мкВ N20–P25 amplitude, μV	$1,6 \pm 0,8^*$	$0,9 \pm 1,0^*$
Амплитуда P37–N45, мкВ P37–N45 amplitude, μV	$0,8 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,5^*$
Дети с рассеянным склерозом ($n = 50$) Children with multiple sclerosis ($n = 50$)		
Число детей, $n/\%$ Number of children, $n/\%$	40/80	10/20
Амплитуда N20–P25, мкВ N20–P25 amplitude, μV	$3,0 \pm 1,8^*$	$1,5 \pm 0,5^*$
Амплитуда P37–N45, мкВ P37–N45 amplitude, μV	$1,4 \pm 0,8^*$	$1,0 \pm 0,5^*$

*Различие достоверно между группами по степеням тяжести заболевания, $p < 0,01$.

* Significant difference between the groups with various disease severity, $p < 0.01$.

в изменении МПИ: в группах ЭФ и ОДЭМ отмечено достоверное увеличение только МПИ N22–P37, а в группе с РС были достоверно увеличены МПИ N22–P37 и N13–P20. В 13 % случаев в остром периоде ЭФ имело место повышение амплитуд корковых ССВП *n. tibialis*, что можно объяснить изменениями функциональной активности корковых нейронов ирритативного характера. Нарушение амплитуд корковых ССВП *n. medianus* отмечалось в 36 % случаев в группе ЭФ, в 44 % – в группе ОДЭМ и в 61 % – в группе РС.

Распределение амплитуд ВМО и ВЦМП в группах сравнения, ЭФ, ОДЭМ и РС приведено в табл. 1. В группе ЭФ наблюдалось достоверное снижение коркового ВМО с *m. abductor hallucis*, тогда как в при ОДЭМ и РС амплитуды сохранялись в пределах нормы. Демиелинизирующий процесс пирамидных трактов в виде увеличения ВЦМП закономерно был отмечен в группах ОДЭМ и РС.

Во всех 3 группах были показаны положительная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания при дебюте по шкале EDSS и амплитудными

параметрами корковых ССВП N20–P25 и P37–N45 (коэффициент корреляции $r = 0,5910$, $p = 0,000$) (табл. 2) и низкая корреляционная связь между степенью заболевания и амплитудными параметрами КВП ($r = 0,0628$, $p = 0,665$), хотя амплитуда P300 также была снижена во всех 3 группах.

В результате проведенного исследования установлены особенности изменений ВП разных модальностей и ТКМС в зависимости от этиологии и характера течения ЭФ. Наиболее значимые и встречающиеся с большей частотой изменения показателей ТКМС, ССВП и АСВП выявлялись при ЭФ, вызванных вирусами простого герпеса, варицелла-зостер, клещевого энцефалита, а также при ЭФ боррелиозной этиологии, что, вероятно, связано с выраженным повреждающим действием герпесвирусов, вируса клещевого энцефалита и боррелий на нейроны головного мозга. Патологическое увеличение МПИ N22–P37 ССВП *n. tibialis* достоверно преобладало при ЭФ, вызванных вирусом варицелла-зостер (МПИ $21,53 \pm 4,45$ мс), вирусом простого герпеса (МПИ $22,19 \pm 3,28$ мс) и боррелиями (МПИ $20,81 \pm 9,43$ мс), что указывает на демиелинизирующие изменения ЦНС при боррелиозном и герпесвирусном инфекционном процессе. Для клещевых ЭФ характерно выраженное снижение амплитудных параметров корковых ССВП *n. tibialis* и амплитуды V пика АСВП, сохраняющееся в динамике, что связано со снижением функциональной активности нейронов.

По данным проведенного ROC-анализа показатели ВП и ТКМС у пациентов с различными исходами ЭФ показана достоверная связь с корковой

амплитудой ССВП при стимуляции большеберцового нерва и с ТКМС коркового ВМО с *m. abductor hallucis* ($p < 0,01$) (рис. 1).

Значения амплитуды P37–N45 $< 0,7$ мкВ и коркового ВМО с *m. abductor hallucis* $< 0,1$ мВ в острый период ЭФ оказались очень хорошими прогностическими моделями в отношении развития неблагоприятного исхода ЭФ с наличием очаговых неврологических симптомов разной степени выраженности через 6 мес от начала заболевания (для амплитуды P37–N45 чувствительность – 76 %, специфичность – 94 %, AUROC $> 0,8$, $p < 0,01$; для коркового ВМО с *m. abductor hallucis* чувствительность – 74 %, специфичность – 89 %, AUROC $> 0,8$, $p < 0,01$). Хорошими и средними прогностическими моделями исхода ЭФ оказались АСВП, ЗВП и КВП.

Приводим описание наблюдаемого нами клинического случая.

Клинический случай 1

Пациентка А., 10 лет. Диагноз: клещевой энцефалит. 18.05.2013 зарегистрирован укус клеща в Ленинградской области. Клещ удален самостоятельно, за медицинской помощью не обращались. 25.05.2013 появились лихорадка, недомогание, боль в мышцах, тошнота, 30.05 – расстройства чувствительности в левой половине тела, слабость в конечностях (больше в ногах). Госпитализирована 01.06.2013 в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» (ДНКЦИБ) ФМБА России. Жалобы на слабость в ногах и руках, нарушение походки.

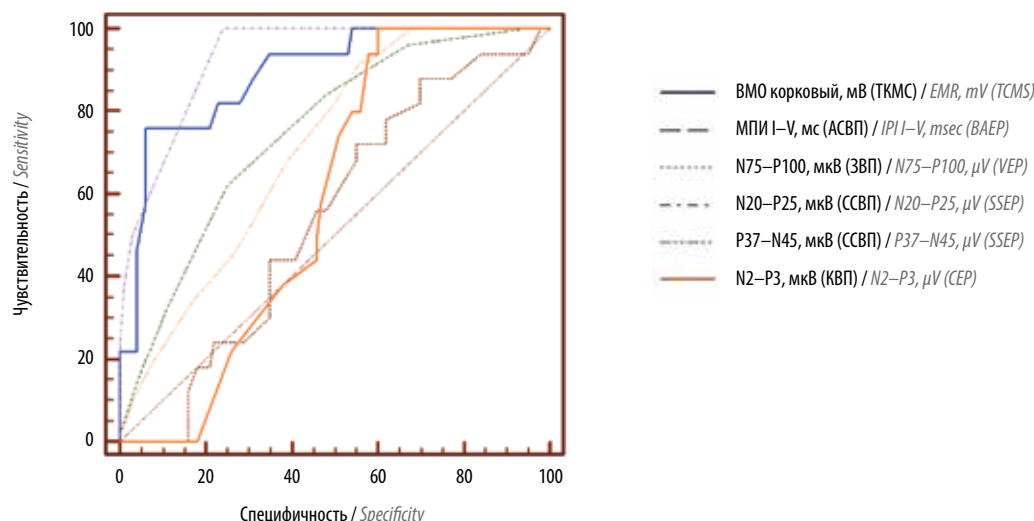


Рис. 1. ROC-кривые показателей вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) в качестве моделей развития неблагоприятного исхода энцефалита с наличием очаговых неврологических симптомов разной степени выраженности через 6 мес от начала заболевания. АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы, ЗВП – зрительные вызванные потенциалы, КВП – когнитивные вызванные потенциалы на слуховой стимул P300, ВМО – вызванный моторный ответ, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы, МПИ – межпиковый интервал

Fig. 1. ROC-curves for evoked potentials and transcranial magnetic stimulation (TCMS) as a model of unfavorable outcomes of encephalitis with focal neurological symptoms of varying severity 6 month after disease onset. BAEP – brainstem auditory evoked potentials, VEP – visual evoked potentials, CEP – cognitive evoked potentials P300 to an auditory stimulus, EMR – evoked motor response, SSEP – somatosensory evoked potentials, IPI – interpeak interval

Неврологический статус при поступлении: движение глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный мелкоамплитудный нистагм. Зрачки узкие, округлые, $S = D$. Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлен. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Глубокие рефлексы: высокие рефлексы на верхних и нижних конечностях, $S > D$. Сила мышц рук — 4 балла, ног — 3–4 балла. Тонус мышц повышен по пирамидному типу, $S > D$. Рефлекс Бабинского слева. Поверхностные брюшные рефлексы симметричные, живые. Поверхностная чувствительность не нарушена. Симптомы натяжения отрицательны. Координаторные пробы: пальценосовая и пяточно-коленная с интенцией с 2 сторон. В позе Ромберга неустойчива. Менингеальных симптомов не выявлено. Функции тазовых органов контролирует.

На 15-й день от манифестации неврологической симптоматики проведены исследования мультимодальных ВП и ТКМС: значительное снижение амплитудных параметров (амплитуда P37–N45 — 0,5 мкВ, амплитуда коркового ВМО с т. abductor hallucis — 0,09 мВ); проводниковые характеристики афферентных и эфферентных путей головного и спинного мозга — норма (латентный период P37 — 38 мс, ВЦМП с ног — 16 мс) (рис. 2).

При динамическом наблюдении пациентки через 6 мес наблюдалось формирование выраженного спастического тетрапареза без возможности самостоятельной ходьбы.

Проведенный корреляционный анализ связи показателей ТКМС и мультимодальных ВП у детей в группах с демиелинизирующим поражением ЦНС показал положительную связь ОДЭМ и РС с латентным периодом P100 ($r = 0,5405$, $p = 0,000$)

и МПИ III–V ($r = 0,4502$, $p = 0,006$). Следующие параметры ТКМС и ССВП имели низкую корреляционную зависимость: ВЦСП руки ($r = 0,0774$, $p = 0,875$), ВЦСП ноги ($r = 0,0980$, $p = 0,681$), ВЦМП руки ($r = 0,0754$, $p = 0,575$), ВЦМП ноги ($r = 0,0959$, $p = 0,581$). Низкую корреляционную зависимость имели и параметры КВП: амплитуда P300 ($r = 0,0748$, $p = 0,665$), латентность P300 ($r = 0,1159$, $p = 0,501$).

ROC-анализ показателей ТКМС и ВП у детей из группы ОДЭМ, у которых в динамике наблюдался исход в РС, показал достоверную связь с латентным периодом P100 (рис. 3).

При этом значение латентного периода >124 мс оказалось моделью с очень хорошей предсказательной способностью в отношении исхода ОДЭМ в РС (чувствительность 95,6 %, специфичность 85,5 %, AUROC $>0,8$, $p < 0,01$). В меньшей степени исход ОДЭМ в РС оказался связан со значением МПИ III–V $\geq 2,3$ мс и по данным ROC-анализа обладал хорошей предсказательной способностью (чувствительность 87,1 %, специфичность 68,3 %, AUROC $>0,7$, $p < 0,01$). Средними прогностическими моделями исхода ЭФ оказались показатели ТКМС, ССВП и КВП.

Приводим описание еще 1 наблюдаемого нами клинического случая.

Клинический случай 2

Пациент М., 15 лет. Диагноз: ОДЭМ (?). 19.11.2016 отмечены острое ухудшение зрения на левый глаз, слабость в правых конечностях. Со 2 по 11 ноября перенес острую респираторную вирусную инфекцию с подъемом температуры до 39 °С. Госпитализирован в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Жалобы на нарушения зрения в виде нечеткости и размытости предметов, слабость в правых

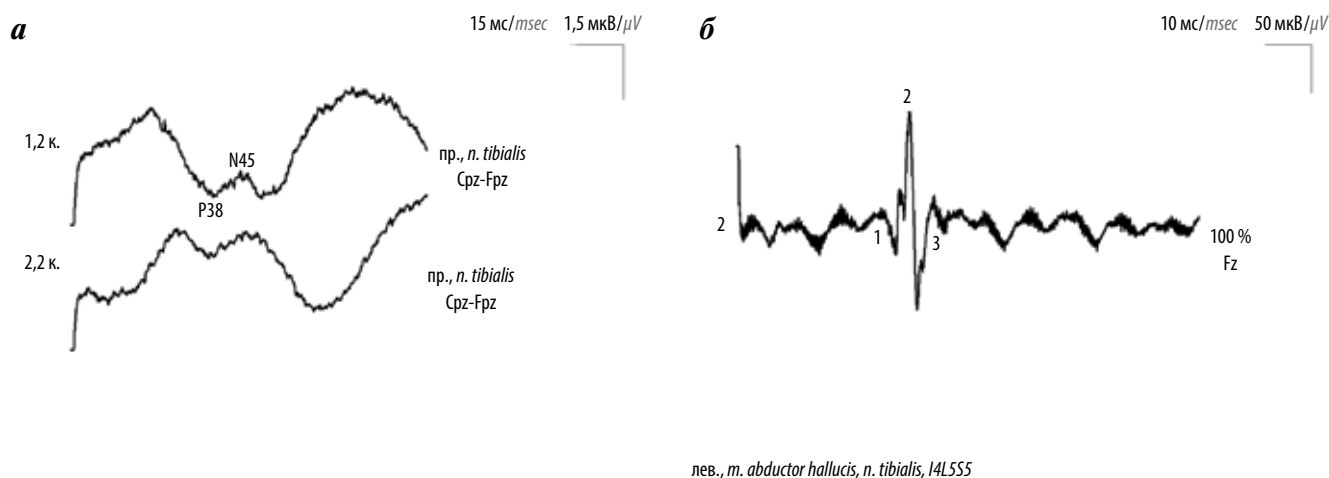


Рис. 2. Пример показателей соматосенсорных вызванных потенциалов n. tibialis (а) и транскраниальной магнитной стимуляции (б) у пациентки А. 10 лет в остром периоде клещевого энцефалита
Fig. 2. Example of somatosensory evoked potentials obtained by n. tibialis stimulation (a) and transcranial magnetic stimulation (b) in a 10-year-old child with acute tick-borne encephalitis

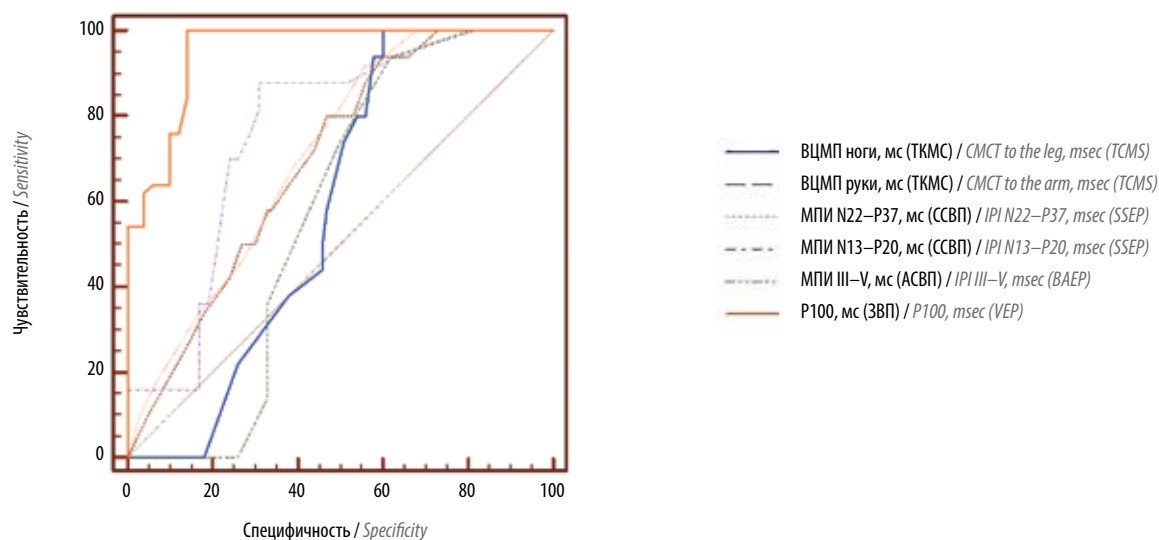


Рис. 3. ROC-кривые показателей вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) в качестве моделей исхода острого диссеминированного энцефаломиелита в рассеянный склероз. АСВП — акустические стволовые вызванные потенциалы, ЗВП — зрительные вызванные потенциалы, ССВП — соматосенсорные вызванные потенциалы, МПИ — межпиковый интервал, ВЦМП — время центрального моторного проведения

Fig. 3. ROC-curves for evoked potentials and transcranial magnetic stimulation (TCMS) as a model of acute disseminated encephalomyelitis transformation into multiple sclerosis. BAEP — brainstem auditory evoked potentials, VEP — visual evoked potentials, SSEP — somatosensory evoked potentials, IPI — inter-peak interval, CMCT — central motor conduction time

конечностях. МРТ головного мозга (24.11.2016): очаги в белом веществе левого полушария.

Неврологический статус при поступлении: движение глазных яблок в полном объеме. Зрачки узкие, округлые, $S = D$. Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлен. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Глубокие рефлексы: высокие с рук и ног, $D > S$. Мышечная сила мышц рук и ног: 5 баллов слева, справа снижена до 4 баллов. Тонус мышц повышен по пирамидному типу справа. Патологические рефлексы не выявлены. Поверхностные брюшные рефлексы симметричные, живые. Симптомы натяжения отрицательны. Координаторные пробы: пальценосовая и пяточно-коленная с интенцией с 2 сторон, больше справа. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных симптомов не выявлено.

На 17-й день от манифестации неврологической симптоматики проведены исследования мультимодальных ВП и ТКМС, изменения выявлены только по ЗВП — увеличение латентного периода P100 до 131 мс (рис. 4).

При динамическом наблюдении пациента через 1 год: отмечены 2 эпизода ухудшения неврологической симптоматики (слабость в левых конечностях, мозжечковые нарушения) в течение 2 мес, наличие новых очагов в белом веществе головного мозга по данным МРТ. Подтвержден диагноз РС.

Корреляционная зависимость показателей ТКМС и мультимодальных ВП у детей с РС (12 (24 %) случаев), у которых через 5 лет наблюдались прогрессирование заболевания и инвалидизация по шкале EDSS

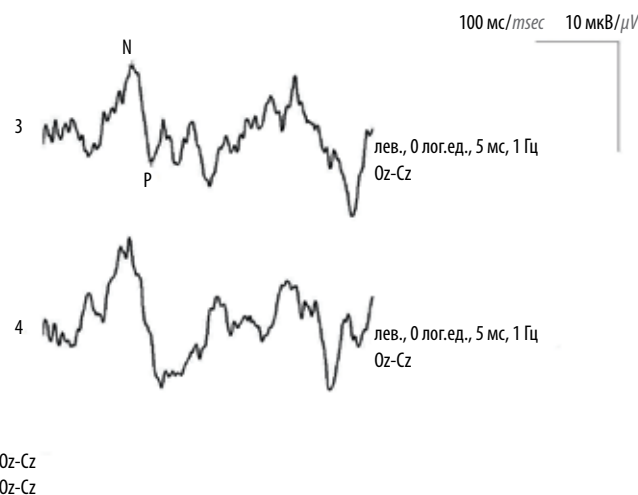


Рис. 4. Пример показателей зрительных вызванных потенциалов у ребенка 15 лет с острым диссеминированным энцефаломиелитом на 17-й день от манифестации неврологической симптоматики, у которого при динамическом наблюдении был подтвержден диагноз «рассеянный склероз»

Fig. 4. Example of visual evoked potentials in a 15-year-old child with acute disseminated encephalomyelitis (later diagnosed with multiple sclerosis) 17 days after the onset of neurological symptoms, who under dynamic observation was diagnosed with multiple sclerosis

$\geq 4,5$ балла, показала положительную корреляционную связь прогрессирования РС с отсутствием корковых ВМО с мышц ног ($r = 0,5712$, $p = 0,000$), ВЦСП руки ($r = 0,4074$, $p = 0,000$), ВЦСП ноги ($r = 0,4010$, $p = 0,000$) и с латентным периодом P100 ($r = 0,5102$, $p = 0,000$). У детей с РС, имеющих через 5 лет

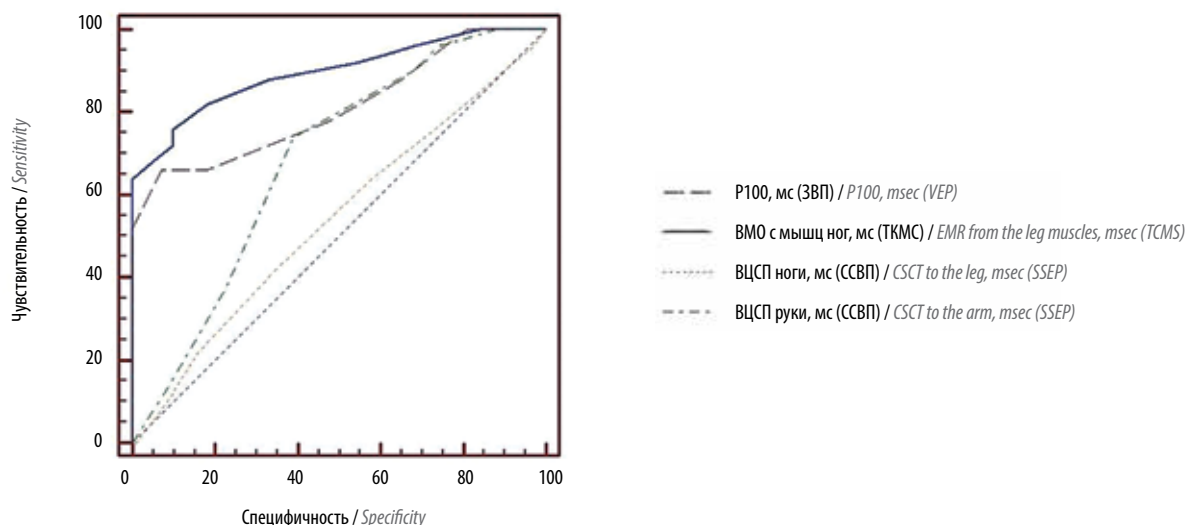


Рис. 5. ROC-кривые показателей вызванных потенциалов и транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) в качестве моделей прогнозирования инвалидизации детей с рассеянным склерозом и показателем инвалидизации $\geq 4,5$ балла по шкале EDSS через 5 лет после дебюта заболевания. ЗВП – зрительные вызванные потенциалы, ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы, ВМО – вызванный моторный ответ, ВЦСП – время центрального сенсорного проведения

Fig. 5. ROC-curves for evoked potentials and transcranial magnetic stimulation (TCMS) as a model for predicting disability in children with multiple sclerosis and EDSS score ≥ 4.5 five years after disease onset. VEP – visual evoked potentials, SSEP – somatosensory evoked potentials, EMR – evoked motor response, CMCT – central motor conduction time

прогрессирование заболевания и инвалидизацию по шкале EDSS $\geq 4,5$ балла, показатели латентного периода P100 и отсутствие корковых ВМО с мышц ног являются моделями с очень хорошей и хорошей предсказательной способностью (рис. 5).

Значение латентного периода P100 >132 мс (чувствительность 65,5 %, специфичность 85,0 %, AUROC $>0,7$, $p = 0,005$) и отсутствие корковых ВМО с мышц ног (чувствительность 75 %, специфичность 83 %, AUROC $>0,8$, $p = 0,001$) в дебюте заболевания указывают на высокий риск прогрессирования РС и дальнейшей инвалидизации.

Приводим описание еще 1 наблюдаемого нами клинического случая.

Клинический случай 3

Пациент Б., 14 лет. Диагноз: РС, дебют (?); ретробульбарный неврит с 2 сторон. 29.12.2016 появились жалобы на острое ухудшение зрения на правый глаз (мутное, нечеткое изображение). Госпитализирован в ДГБ №19 им. К.А. Раухфуса, осмотрен окулистом, предварительный диагноз: ретробульбарный неврит с 2 сторон (?). Оценка по шкале EDSS – 1,5 балла. Жалобы на нарушения зрения в виде нечеткости и размытости предметов, особенно при закрывании левого глаза. МРТ головного мозга (20.01.2017): очаги в белом веществе правого и левого полушария (рис. 6). Переведен 21.01.2017 в ФГБУ НИИДИ ФМБА России с целью уточнения диагноза и лечения.

Неврологический статус при поступлении: движение глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный мелкоамплитудный нистагм. Зрачки узкие, округлые,

$S = D$. Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлен. Язык по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Глубокие рефлексы: высокие с рук и ног, $D > S$. Мышечная сила мышц рук и ног – 5 баллов. Тонус мышц повышен по пирамидному типу. Положительный рефлекс Бабинского справа. Поверхностные брюшные рефлексы симметричные, живые. Поверхностная чувствительность не нарушена. Симптомы натяжения отрицательны. Координаторные пробы: пальценосовая и пяточно-коленная с интенцией с 2 сторон, больше справа. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных симптомов не выявлено. Функции тазовых органов контролирует.

На 20-й день от манифестации неврологической симптоматики проведены исследования мультимодальных ВП и ТКМС. По данным ЗВП на шахматный паттерн при стимуляции правого глаза увеличен латентный период P100 до 127 мс, амплитуда N75–P100 снижена до 4,3 мкВ, что соответствовало очагу демиелинизации в области зрительной лучистости затылочной доли правого полушария головного мозга (см. рис. 6). По данным ССВП при стимуляции правого срединного и большеберцового нервов снижены амплитуды P20–N23 и P38–N45 с левого полушария на 55–65 % ниже противоположной стороны, что соответствовало очагу демиелинизации в области внутренней капсулы левого полушария головного мозга (см. рис. 6). При ТКМС левого полушария головного мозга ВМО с *m. abductor hallucis dexter* не регистрировался.

При динамическом наблюдении пациента через 5 лет после дебюта отмечено увеличение степени инвалидизации с 1,5 до 5 баллов по шкале EDSS.

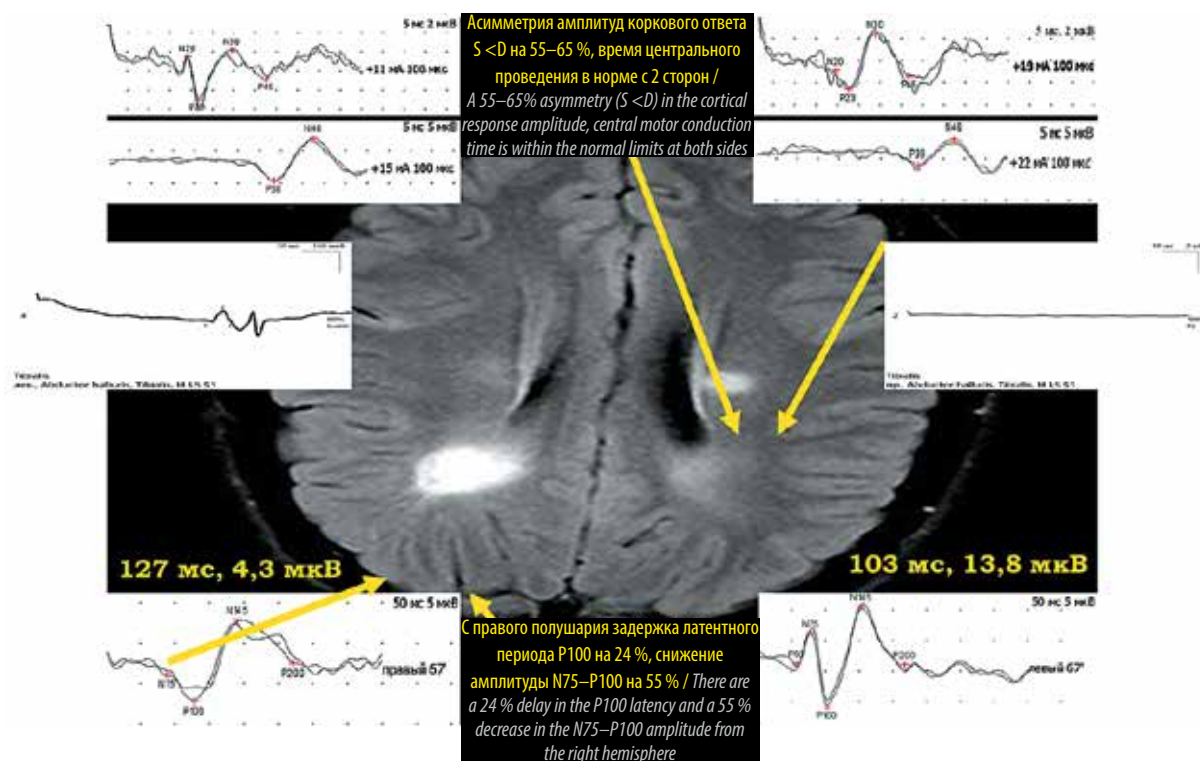


Рис. 6. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга (T1-взвешенное изображение), соматосенсорных вызванных потенциалов, транскраниальной магнитной стимуляции (графики сверху) и зрительных вызванных потенциалов (графики снизу) у ребенка 14 лет при дебюте рассеянного склероза (20-й день заболевания), у которого при динамическом наблюдении через 5 лет отмечено изменение показателя инвалидизации с 1,5 до 5 баллов по шкале EDSS. Стрелками указаны соотношения очагов демиелинизации на томограмме с патологическими параметрами вызванных потенциалов. Параметры графиков без указательных стрелок — в норме

Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the brain (T1-weighted scan), somatosensory evoked potentials, transcranial magnetic stimulation (upper charts) and visual evoked potentials (lower charts) in a 14-year-old child at the onset of multiple sclerosis (day 20), whose EDSS score changed from 1.5 to 5 five years later. The arrows indicate correlations between demyelination foci on the MRI scan and pathological evoked potentials. Charts without arrows demonstrate normal results

Таким образом, при исследовании детей с ЭФ, ОДЭМ и РС с применением ТКМС и ВП разных модальностей, таких как ЗВП, КВП, АСВП, ССВП с *n. tibialis* и/или с *n. medianus*, нарушения функций ЦНС регистрировались в 100 % случаев, что указывает на высокую диагностическую значимость методов ТКМС и мультимодальных ВП.

Выводы

ТКМС и исследование мультимодальных вызванных потенциалов мозга с учетом показателей проведения и амплитудных параметров ответов позволяют определять характер, тяжесть поражения головного мозга, выявлять субклинические нарушения функции ЦНС, проводить мониторинг восстановительных процессов и прогнозировать различные исходы при ЭФ, ОДЭМ и РС у детей.

В острый период ЭФ амплитуда P37–N45 < 0,7 мкВ и амплитуда коркового вызванного моторного ответа с *m. abductor hallucis* < 0,1 мВ указывают на неблагоприятный исход с наличием очаговых неврологических симптомов разной степени выраженности через 6 мес от начала заболевания.

В остром периоде ОДЭМ характерен нейрофизиологический паттерн с преимущественным снижением функциональной активности нейронов зрительной и слуховой проекционной коры головного мозга в виде снижения амплитуд P100 и P300, тогда как при дебюте РС преобладают признаки демиелинизации в виде увеличения латентных периодов P100 и P300. На фоне ОДЭМ и РС наблюдается замедление проведения по стволовым слуховым путям диффузного характера (как на медуллопонтинном, так и на понтomesэнцефальном уровнях), однако при РС преобладает замедление проведения на понтomesэнцефальном уровне.

При исследовании ЗВП у детей с диагнозом ОДЭМ увеличенный латентный период P100 > 124 мс может указывать на дальнейший исход ОДЭМ в РС.

Значение латентного периода P100 > 132 мс и отсутствие корковых ВМО с *m. abductor hallucis* в дебюте РС указывают на высокий риск прогрессирования заболевания и дальнейшей инвалидизации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Войтенков В.Б., Бобошко М.Ю., Скрипченко Н.В. и др. Акустические стволовые вызванные потенциалы как инструмент оценки функционального состояния центральной нервной системы у детей с диссеминированным энцефаломиелитом. Сенсорные системы 2016;30(1):63–8. [Voytenkov V.B., Boboshko M.Yu., Skripchenko N.V. et al. Brainstem auditory evoked potentials as a tool for evaluating functional state of the central nervous system in children with disseminated encephalomyelitis. Sensornye sistemy = Sensory Systems 2016;30(1):63–8. (In Russ.)].
2. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Климин А.В. и др. Поражение зрительных путей при рассеянном склерозе у детей. Российский педиатрический журнал 2014;17(3):4–8. [Voytenkov V.B., Skripchenko N.V., Klimkin A.V. et al. Visual pathway lesions in children with multiple sclerosis. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal 2014;17(3):4–8. (In Russ.)].
3. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Климин А.В., Mally J. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая терапевтическая методика. Неврологический журнал 2015;20(5): 4–13. [Voytenkov V.B., Skripchenko N.V., Klimkin A.V., Mally J. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and therapeutic tool. Nevrologicheskiy zhurnal = Neurological Journal 2015;20(5):4–13. (In Russ.)].
4. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга: (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново: ПресСто, 2011. 528 с. [Gnezditskiy V.V., Korepina O.S. Atlas of evoked brain potentials: (a practical guideline based on the analysis of clinical observations). Ivanovo: PresSto, 2011. 528 p. (In Russ.)].
5. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. Под ред. Н.В. Скрипченко, Г.П. Ивановой, Е.Ю. Скрипченко, А.В. Суровцевой. М.: Комментарий, 2016. 352 с. [Demyelinating diseases of the nervous system in children. Etiology, clinical features, pathogenesis, diagnostics, treatment. Eds.: N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova, E.Yu. Skripchenko, A.V. Surovtseva. Moscow: Kommentariy, 2016. 352 p. (In Russ.)].
6. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. и др. Герпесвирусы и рассеянный склероз. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(9):133–43. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. et al. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(9):133–43. (In Russ.)].
7. Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2012. 43 с. [Ivanova G.P. Leukoencephalitis in children (differential and diagnostic, pathogenetic and therapeutic aspects. Author's abstract of thesis ... of candidate of medicine. Saint Petersburg, 2012. 43 p. (In Russ.)].
8. Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Скрипченко Е.Ю. Энцефалиты у детей. В кн.: Нейроинфекции у детей. Руководство для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2015. С. 245–263. [Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Skripchenko E.Yu. Encephalitis in children. In: Neuroinfections in children. A guideline for physicians. Saint Petersburg: Taktik-Studio, 2015. Pp. 245–263. (In Russ.)].
9. Климин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. и др. Зрительные и акустические вызванные потенциалы головного мозга у детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2017;(2):13–20. [Klimkin A.V., Voytenkov V.B., Skripchenko N.V. et al. Visual and auditory evoked potentials of brain in children with acute disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis. Neurokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology 2017;(2):13–20. (In Russ.)].
10. Команцев В.Н., Скрипченко Н.В., Войтенков В.Б. и др. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей. Журнал инфектологии 2013;5(2):55–62. [Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Voytenkov V.B. et al. Evoked potentials in children with neuroinfections. Zhurnal infektologii = Journal of Infectology 2013;5(2):55–62. (In Russ.)].
11. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь. Саратовский научно-медицинский журнал 2013;9(2):170–8. [Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N. Disseminated leukoencephalitis and multiple sclerosis: cause-effect relationship. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Research 2013;9(2):170–8. (In Russ.)].
12. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. и др. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017;96(4):34–42. [Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Skripchenko N.V. et al. Clinical and laboratory differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = G.N. Speransky Journal of Pediatrics 2017;96(4):34–42. (In Russ.)].
13. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Трофимова Т.Н. и др. МРТ и вызванные потенциалы в дифференциальной диагностике энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. Лучевая диагностика и терапия 2017;8(1):23–34. [Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Trofimova T.N. et al. MRI and evoked potentials in differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Luchevaya diagnostika i terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy 2017;8(1):23–34. (In Russ.)].
14. Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы. Педиатр 2011;2(3):21–32. [Skripchenko N.V., Alekseeva L.A., Zheleznikova G.F. Cerebrospinal fluid and its clinical significance in infectious diseases of the nervous system. Pediatr = Pediatrician 2011;2(3):21–32. (In Russ.)].
15. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Скрипченко Е.Ю. и др. Нейроинфекции у детей в современных условиях. Практическая медицина 2017;10(111): 7–16. [Skripchenko N.V., Vil'nits A.A., Skripchenko E.Yu. et al. Current neuroinfections in children. Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine 2017;10(111): 7–16. (In Russ.)].
16. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. 416 с. [Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. Guideline for physicians. Moscow: Meditsina, 2004. 416 p. (In Russ.)].
17. Федеральное руководство по детской неврологии. Под ред. В.И. Гузевой. М.: МК, 2016. 656 с. [Federal guidelines for pediatric neurology. Ed. by V.I. Guzeva. Moscow: MK, 2016. 656 p. (In Russ.)].

18. Brass S.D., Caramanos Z., Santos C. et al. Multiple sclerosis vs. acute disseminated encephalomyelitis in childhood. *Pediatr Neurol* 2003;29(3):227–31. PMID: 14629906.
19. Giesser B.S., Schroeder M.M., LaRocca N.G. et al. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;82(5):320–9. PMID: 1374701.
20. Ivica N., Titlic M., Pavelin S. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. *Acta Inform Med* 2013;21(3):205–7. PMID: 24167393. DOI: 10.5455/aim.2013.21.205–207.
21. James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R.J. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2009;83(3):207–13. PMID: 19414035. DOI: 10.1016/j.antiviral.2009.04.010.
22. Pelayo R., Montalban X., Minoves T. et al. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler* 2010;16(1):55–61. PMID: 19995838. DOI: 10.1177/1352458509352666.
23. Pokryszko-Dragan A., Bilinska M., Gruszka E. et al. Assessment of visual and auditory evoked potentials in multiple sclerosis patients with and without fatigue. *Neurol Sci* 2015;36(2):235–42. PMID: 25240278. DOI: 10.1007/s10072-014-1953-8.
24. Ramanathan S., Lenton K., Burke T. et al. The utility of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis prognostication. *J Clin Neurosci* 2013;20(11):1576–81. PMID: 23827173. DOI: 10.1016/j.jocn.2013.01.020.
25. Schlaeger R., D'Souza M., Schindler C. et al. Electrophysiological markers and predictors of the disease course in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(1):51–6. PMID: 23756680. DOI: 10.1177/1352458513490543.
26. Zivadinov R., Leist T.P. Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2005;15(4 Suppl):10S–21. PMID: 16385015. DOI: 10.1177/1051228405283291.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.

Статья поступила: 19.01.2018. **Принята к публикации:** 21.03.2018

Article received: 19.01.2018. **Accepted for publication:** 21.03.2018

Применение церебролизина у пациентов с эпилепсией

А.С. Котов

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

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости церебролизина у пациентов с эпилепсией.

Материалы и методы. Проведено обследование 66 пациентов с эпилепсией, получивших оценку менее 26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, которое включало общеклинический и неврологический осмотры, рутинное электроэнцефалографическое исследование и/или электроэнцефалографический видеомониторинг ночного сна, магнитно-резонансную томографию головного мозга, оценку клинического и биохимического анализов крови. Критериями исключения из исследования были процессуальные поражения головного мозга и некомплаентность. Всем пациентам был назначен церебролизин в дозе 10 мл внутривенно струйно, последующую оценку когнитивных функций и частоты приступов проводили через 1 и 3 мес после 1-го визита. Все процедуры исследования выполнили 38 из 66 пациентов.

Результаты. В группе пациентов с альцгеймеровской деменцией отмечена статистически незначимая тенденция к снижению итогового балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, очевидно, связанная с прогрессированием заболевания, а в группе пациентов с органическим поражением головного мозга — тенденция к улучшению состояния и повышению балла по результатам тестирования, вероятно, связанная с индукцией церебролизином процессов нейропластичности.

Выводы. На основании результатов проведенного исследования можно констатировать, что церебролизин у пациентов со стабильно текущей эпилепсией без риска развития эпилептического статуса, имеющих когнитивные нарушения, хорошо переносится и не приводит к учащению эпилептических приступов.

Ключевые слова: эпилепсия, церебролизин, нейропластичность

Для цитирования: Котов А.С. Применение церебролизина у пациентов с эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):34–41.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-34-41

USING OF CEREBROLYSIN IN PATIENTS WITH EPILEPSY

A.S. Kotov

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

Objective: to assess the efficiency and tolerability of cerebrolysin in patients with epilepsy.

Materials and methods. Sixty six epileptic patients with low Montreal Cognitive Assessment results (less than 26 scores) were studied. The examination included neurologic examination, routine electroencephalography and/or video-electroencephalography monitoring, magnetic resonance imaging of the brain, assessment of clinical and biochemical blood tests. Criteria for exclusion were processual brain damage and noncompliance. All patients were assigned cerebrolysin 10 ml intravenous, an assessment of seizures frequency and cognitive functions was performed 1 and 3 months after the 1st visit. All the procedures of the study were performed by 38 patients out of 66.

Results. In a group of patients with Alzheimer's dementia there was a statistically insignificant tendency to decrease the final score over time (obviously associated with the progression of the disease); in the group of patients with brain damage the results of testing were improved, presumably related to the processes of neuroplasticity induced by cerebrolysin.

Conclusion. Our results suggest that cerebrolysin is well tolerated and does not increase the frequency of epileptic seizures in patients with stable epilepsy (with no risk of developing status epilepticus) and cognitive disorders.

Key words: epilepsy, cerebrolysin, neuroplasticity

For citation: Kotov A.S. Using of cerebrolysin in patients with epilepsy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(1):34–41.

Введение

Жалобы на расстройства внимания, памяти и других когнитивных функций предъявляют многие больные с эпилепсией, что можно объяснить 3 основными факторами:

- отрицательным влиянием на когнитивные функции органического поражения головного мозга, лежащего в основе эпилепсии (травмы, инсульта, нейроинфекции и т.д.);

- воздействием самих эпилептических приступов и персистированием патологической электрической активности в тканях головного мозга;
- отрицательным влиянием на когнитивные функции антиэпилептических препаратов.

Наличие когнитивных расстройств у таких пациентов нередко требует медикаментозной коррекции. В настоящей работе приведены результаты продолженного исследования эффективности и переносимости церебролизина у пациентов с эпилепсией [2, 3].

Материалы и методы

Среди пациентов старше 18 лет, обратившихся за помощью к эпилептологу, было проведено тестирование с применением Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA); критериям включения в исследование [2] соответствовали 66 пациентов. Всем больным был назначен церебролизин в дозе 10 мл внутривенно ежедневно в течение 10 сут. Церебролизин назначали в соответствии с показаниями, указанными в инструкции к препарату (болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, хроническая цереброваскулярная недостаточность, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга). Препарат не назначали пациентам с процессуальным поражением головного мозга (текущие воспалительные и онкологические заболевания), а также лицам с риском развития эпилептического статуса.

Результаты

В соответствии с критериями включения в исследование все пациенты набрали 16–25 баллов по шкале MoCA. На основании данных анамнеза и клинического обследования все включенные в исследование пациенты были разделены на группы. Группу пациентов с деменцией альцгеймеровского типа составили 16 больных старше 65 лет, у которых по данным клинического обследования и тестирования преобладали нарушения кратковременной памяти с относительной сохранностью речи, гнозиса и праксиса, отмечались неэффективность подсказок ранее заученных слов, нарушение узнавания картинок. Магнитно-резонансная томограмма (МРТ) головного мозга у таких больных демонстрировала отсутствие грубых очаговых изменений, потенциально способных послужить причиной развития эпилепсии. Тем не менее у большинства пациентов этой группы выявлялись небольшие «сосудистые» очаги в белом веществе и признаки атрофии ткани мозга, в 3 случаях — выраженная атрофия височных долей. Несмотря на объективное наличие приступов, рутинная электроэнцефалография (ЭЭГ) не выявила эпилептиформной активности ни у одного пациента. Ночной видео-ЭЭГ-мониторинг пациентам

данной группы не проводили по материальным соображениям.

Группу пациентов с органическим поражением головного мозга составили 22 больных с симптоматической эпилепсией, развившейся вследствие травмы, опухоли, инсульта или другого патологического процесса, повреждающего ткань головного мозга. Во всех случаях на МРТ у данных пациентов имелись грубые органические изменения. Рутинная ЭЭГ выявила эпилептиформную активность лишь в 4 случаях из 22. Двум пациентам был также проведен ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, и у 1 из них выявлена эпилептиформная активность.

Отдельную группу составили 6 больных молодого и среднего возраста, перенесших вирусный энцефалит (в 3 случаях из 6 путем исследования ликвора с помощью полимеразной цепной реакции была однозначно установлена герпетическая природа инфекционного агента) с двусторонним поражением височных долей и грубыми когнитивными расстройствами. Именно в данной группе пациентов отмечалось наиболее «злокачественное» течение эпилепсии с частыми, иногда серийными приступами, у всех пациентов выявлялись эпилептогенные изменения на МРТ и эпилептиформная активность по данным рутинной ЭЭГ и видео-ЭЭГ-мониторинга.

Оставшиеся 22 больных не имели явной причинно-следственной связи эпилепсии со структурным поражением головного мозга и были отнесены к группе пациентов с криптогенной эпилепсией. МРТ у таких больных не выявляла эпилептогенных изменений, рутинная ЭЭГ позволила обнаружить эпилептиформную активность лишь в 2 случаях. Семи пациентам был также проведен ночной видео-ЭЭГ-мониторинг, однако он позволил дополнительно выявить эпилептиформную активность лишь в 3 случаях.

В соответствии с планом исследования [2] пациентам был назначен церебролизин, и они вновь посетили эпилептолога через 1 и 3 мес. Результаты этих визитов позволили оценить комплаентность пациентов (табл. 1).

Таким образом, полностью все процедуры исследования выполнили лишь 38 из 66 пациентов, что в целом соответствует данным литературы о комплаентности у пациентов с эпилепсией [1].

Все 38 завершивших исследование пациентов получали церебролизин в дозе 10 мл внутривенно ежедневно в течение 10 сут, обычно в поликлинике или дневном стационаре по месту жительства, реже инъекции проводила медицинская сестра на дому. Динамика изменения частоты приступов и баллов по шкале MoCA у данных пациентов представлена в табл. 2.

На основании данных, приведенных в табл. 2, можно утверждать, что у большинства пациентов существенного изменения в динамике течения

Таблица 1. Комплаентность пациентов ($n = 66$)
Table 1. Patient compliance ($n = 66$)

Группа Group	Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)			Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)			Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)		
	Предъявили дневник приступов, n Demonstrated their seizure diaries, n	Выполнили тест с использо- ванием MoCA, n Underwent testing by the MoCA, n	Назначен церебролизин, n Cerebrolysin is introduced, n	Предъявили дневник приступов, n Demonstrated their seizure diaries, n	Выполнили тест с использо- ванием MoCA, n Underwent testing by the MoCA, n	Получали церебролизин, n Received cerebrolysin, n	Предъявили дневник приступов, n Demonstrated their seizure diaries, n	Выполнили тест с использо- ванием MoCA, n Underwent testing by the MoCA, n	Выполнили все процеду- ры исследова- ния, n Underwent all study procedures, n
Пациенты с демен- цией альцгейме- ровского типа Patients with Alzheimer-type dementia	16	16	16	10	10	9	8	8	8
Пациенты с орга- ническим пораже- нием головного мозга Patients with organic brain lesions	22	22	22	19	19	15	16	15	13
Пациенты с по- следствиями вирусного энцефа- лита Patients with consequences of viral encephalitis	6	6	6	5	5	4	5	4	4
Пациенты с крип- тотенной эпилеп- сией Patients with cryptogenic epilepsy	22	22	22	18	18	14	17	16	13
Всего <i>Total</i>	66	66	66	52	52	42	46	43	38

Примечание. MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных функций.
Note. MoCA – Montreal Cognitive Assessment scale.

заболевания не произошло. За исключением описанных ранее пациентов [2, 3], существенные изменения в частоте приступов произошли лишь у пациента 13 из группы криптогенной эпилепсии (отмечена серия из 7 приступов накануне 3-го визита к epileptологу, вероятно, спровоцированная стрессом). Можно предположить, что перенесенные приступы и привели к существенному ухудшению у данного пациента оценки по шкале МоСА, что отразилось и на итоговых показателях всей группы пациентов.

За все время исследования не было зафиксировано ни одного случая учащения или утяжеления

приступов, имеющего явную причинно-следственную связь с приемом церебролизина.

Побочные эффекты от введения препарата отмечались лишь у 3 пациентов и включали небольшое жжение в области инъекции (в 1 случае) и легкое головокружение после инъекции (в 2 случаях). У всех пациентов данные проявления купировались самостоятельно и не повлияли на процесс дальнейшего лечения, в том числе на прием исследуемого препарата.

При анализе по группам пациентов можно отметить, что у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа имела статистически малодостоверная

Таблица 2. Динамика изменения оцениваемых параметров у пациентов, завершивших исследование ($n = 38$)

Table 2. Changes of parameters evaluated in patients who completed the study ($n = 38$)

Группа Group		Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)		Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)		Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)	
		Число приступов по данным дневника (от -90 до 0) * Number of seizures according to the diary (from day -90 to day 0) *	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 1 до 30) Number of seizures according to the diary (from day 1 to day 30)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 31 до 90) Number of seizures according to the diary (from day 31 to day 90)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score
Группа пациентов с деменцией альцгеймеровского типа ($n = 8$) Patients with Alzheimer-type dementia ($n = 8$)	Пациент 1 Patient 1	1	22	0	20	1	21
	Пациент 2 Patient 2	3	19	1	19	0	17
	Пациент 3 Patient 3	2	23	1	23	1	22
	Пациент 4 Patient 4	0	19	0	20	1	20
	Пациент 5 Patient 5	2	21	2	21	3	20
	Пациент 6 Patient 6	1	22	1	20	1	19
	Пациент 7 Patient 7	1	18	0	17	0	17
	Пациент 8 Patient 8	1	20	0	21	1	19
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizures per one patient per month	1,4	—	0,6	—	1,0	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	20,5	—	20,1	—	19,4

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Группа Group		Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)		Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)		Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)	
		Число присту- пов по данным дневника (от –90 до 0) * Number of seizures according to the diary (from day –90 to day 0) *	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 1 до 30) Number of seizures according to the diary (from day 1 to day 30)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 31 до 90) Number of seizures according to the diary (from day 31 to day 90)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score
Группа пациентов с органическим поражением головного мозга (n = 13) Patients with organic brain lesions (n = 13)	Пациент 1 Patient 1	4	24	0	24	2	25
	Пациент 2 Patient 2	2	21	0	20	0	21
	Пациент 3 Patient 3	1	25	2	26	1	26
	Пациент 4 Patient 4	0	20	0	21	0	20
	Пациент 5 Patient 5	3	24	5	26	3	26
	Пациент 6 Patient 6	0	23	0	23	1	24
	Пациент 7 Patient 7	2	21	2	22	4	21
	Пациент 8 Patient 8	5	19	3	18	3	22
	Пациент 9 Patient 9	3	23	6	23	2	22
	Пациент 10 Patient 10	4	20	3	21	34	21
	Пациент 11 Patient 11	2	25	2	25	3	24
	Пациент 12 Patient 12	0	23	1	23	0	25
	Пациент 13 Patient 13	2	19	1	17	0	20
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizures per one patient per month	2,2	—	1,9	—	4,1	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	20,1	—	22,2	—	22,8

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Группа Group		Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)		Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)		Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)	
		Число присту- пов по данным дневника (от –90 до 0) * Number of seizures according to the diary (from day –90 to day 0) *	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 1 до 30) Number of seizures according to the diary (from day 1 to day 30)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 31 до 90) Number of seizures according to the diary (from day 31 to day 90)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score
Группа пациентов с последствиями вирусного энцефалита (n = 4) Patients with consequences of viral encephalitis (n = 4)	Пациент 1 Patient 1	25	24	9	23	13	23
	Пациент 2 Patient 2	7	25	2	27	4	27
	Пациент 3 Patient 3	1	21	5	22	11	22
	Пациент 4 Patient 4	14	26	3	26	8	27
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizu- res per one patient per month	11,8	—	4,8	—	9,0	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	24,0	—	24,5	—	24,8
Группа пациентов с криптогенной эпилепсией (n = 13) Patients with cryptogenic epilepsy (n = 13)	Пациент 1 Patient 1	3	21	9	20	4	18
	Пациент 2 Patient 2	2	19	0	19	1	19
	Пациент 3 Patient 3	7	23	4	21	27	22
	Пациент 4 Patient 4	2	24	0	29	0	28
	Пациент 5 Patient 5	1	21	2	22	3	22
	Пациент 6 Patient 6	0	24	3	23	2	23
	Пациент 7 Patient 7	2	19	5	19	2	20
	Пациент 8 Patient 8	0	23	1	23	2	22
	Пациент 9 Patient 9	2	24	0	24	1	25
	Пациент 10 Patient 10	3	21	0	23	1	23
	Пациент 11 Patient 11	4	19	2	18	4	18
	Пациент 12 Patient 12	1	25	0	25	0	26
	Пациент 13 Patient 13	3	23	2	24	7	19
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizures per one patient per month	2,3	—	2,2	—	4,2	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	22,0	—	22,3	—	21,9

Окончание табл. 2

End of table 2

Группа Group		Визит 1 (стартовый) Visit 1 (initial)		Визит 2 (через 1 мес) Visit 2 (after 1 month)		Визит 3 (через 3 мес) Visit 3 (after 3 months)	
		Число приступов по данным дневника (от –90 до 0) * Number of seizures according to the diary (from day –90 to day 0) *	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 1 до 30) Number of seizures according to the diary (from day 1 to day 30)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score	Число приступов по данным дневника (от 31 до 90) Number of seizures according to the diary (from day 31 to day 90)	Оценка по МоСА, баллы MoCA score
Все пациенты (n = 38) All patients (n = 38)	Всего приступов Total number of seizures	116	—	77	—	151	—
	Среднее число приступов за 1 мес на 1 пациента Mean number of seizures per one patient per month	3,1	—	2,0	—	4,0	—
	Средний балл по МоСА Mean MoCA score	—	21,9	—	22,1	—	22,0

Примечание. МоСА — Монреальская шкала оценки когнитивных функций. *В скобках приведено число дней. Знак «—» указывает на период до начала терапии исследуемым препаратом.

Note. MoCA — Montreal Cognitive Assessment scale. *The number of days is given in parentheses. Sign «—» indicates the period before initiation of therapy with the drug assessed.

тенденция к общему снижению среднего балла по шкале МоСА, что не противоречит известным данным о патогенезе и эффективности лечения данного заболевания [4–6].

Среди пациентов с органическим поражением головного мозга отмечена явная тенденция к повышению среднего балла по шкале МоСА, что, очевидно, объясняется отсутствием прогрессирования органического дефицита, относительно хорошим контролем над приступами, а также собственно действием исследуемого препарата.

В группе пациентов с последствиями вирусного энцефалита не было получено никаких новых данных по сравнению с предыдущими публикациями [2, 3]; можно лишь повторить, что у них наблюдалась тенденция к повышению среднего балла по шкале МоСА, что, очевидно, связано с уменьшением волнения во время повторных тестирований и «научением» пациентов (так как один и тот же тест им предлагали

через относительно небольшие временные промежутки).

В группе пациентов с криптогенной эпилепсией отмечены повышение среднего балла по шкале МоСА на 2-м визите и снижение среднего балла на 3-м, что, очевидно, объясняется вышеописанным резким снижением среднего балла у пациента 13 этой группы.

Выводы

На основании результатов проведенного исследования можно констатировать, что церебролизин у пациентов со стабильно текущей эпилепсией без риска развития эпилептического статуса, имеющих когнитивные нарушения, хорошо переносится и не приводит к учащению эпилептических приступов. Наиболее явная положительная динамика на фоне применения церебролизина выявлена у пациентов с органическими поражениями головного мозга, что, очевидно, связано с индукцией препаратом процессов нейропластичности [7–10].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Котов А.С. Комплаентность у больных эпилепсией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2010;110(11):46–8. [Kotov A.S. Compliance in patients with epilepsy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2010;110(11):46–8. (In Russ.)].
2. Котов А.С. Эффективность и безопасность церебролизина у пациентов с эпилепсией, имеющих когнитивные нарушения. Русский медицинский журнал 2015;(24):1–4. [Kotov A.S. Efficacy and safety of cerebrolysin in patients with epilepsy and cognitive disorders. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal 2015;(24):1–4. (In Russ.)].
3. Котов А.С. Эффективность и безопасность церебролизина у пациентов с эпилепсией, имеющих когнитивные нарушения (продолженное исследование). Медицинский алфавит 2016;26(4):22–5. [Kotov A.S. Efficacy and safety of cerebrolysin in patients with epilepsy and cognitive disorders (longitudinal study). Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet 2016;26(4):22–5. (In Russ.)].
4. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Мухина Е.В. Сосудистая деменция. Медицинский совет 2016;(5):39–41. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Mukhina E.V. Vascular dementia. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2016;(5):39–41. (In Russ.)].
5. Котов А.С., Елисеев Ю.В., Семенова Е.И. Болезнь Альцгеймера: от теории к практике. Медицинский совет 2015;(18):41–5. [Kotov A.S., Eliseev Yu.V., Semenova E.I. Alzheimer's disease: from theory to practice. Meditsinskiy sovet = Medical Council 2015;(18):41–5. (In Russ.)].
6. Котов А.С., Силина Е.В., Елисеев Ю.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МОНИКИ, 2013. 31 с. [Kotov A.S., Silina E.V., Eliseev Yu.V. Cognitive disorders in patients with cerebrovascular diseases. Moscow: MONIKI, 2013. 31 p. (In Russ.)].
7. Hutter-Paier B., Grygar E., Frühwirth M. et al. Further evidence that cerebrolysin protects cortical neurons from neurodegeneration *in vitro*. J Neural Transm Suppl 1998;(53):363–72. PMID: 9700672.
8. Onishchenko L.S., Gaikova O.N., Yanishevskii S.N. Changes at the focus of experimental ischemic stroke treated with neuroprotective agents. Neurosci Behav Physiol 2008;38(1):49–54. PMID: 18097760. DOI: 10.1007/s11055-008-0007-1.
9. Onose G., Mureşanu D.F., Ciurea A.V. et al. Neuroprotective and consequent neurorehabilitative clinical outcomes, in patients treated with the pleiotropic drug cerebrolysin. J Med Life 2009;2(4):350–60. PMID: 20108748.
10. Windisch M., Frühwirth M., Grygar E., Hutter-Paier B. Cerebrolysin normalizes MAP2 homeostasis after glutamate induced neuronal cell death. J Neural Trans 2000;107(2):145–57.

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

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

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Актуальные проблемы реализации социальных прав лиц с диагнозом эпилепсии: правовой аспект

А.П. Герцен¹, В.В. Румянцев²

¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн»;
Россия, 460035 Оренбург, ул. Комсомольская, 202;

²ООО «ЭПИЛЕПСИЯ 56»; Россия, 460050 Оренбург, ул. Ноябрьская, 43/5

Контакты: Антон Петрович Герцен antngercen@yandex.ru

Эпилепсия — заболевание, создающее множество проблем и для самого пациента в реализации его социальных прав, и для его окружения. Уровень юридической грамотности врача может как облегчить жизнь пациента с эпилепсией, так и существенно усложнить ее на долгие годы. Несмотря на имеющиеся нормативно-правовые акты, четко регламентирующие допуск пациентов с эпилепсией и эпилептическим синдромом к различным видам работ, службе в армии, владению оружием, управлению транспортными средствами, по этой теме остается множество вопросов, что является существенным пробелом в врачебной работе. Прежде всего, во врачебной практике необходимо учитывать, что граждане с многолетней ремиссией (медикаментозной или немедикаментозной) подпадают под те же законодательные ограничения, что и люди с некурабельной формой эпилепсии. Исходя из этого, очень важна точность первоначальной диагностики при первичном обращении с симптомами, похожими на эпилепсию.

В настоящей статье мы постарались отразить основные нормы действующего законодательства, регламентирующие вопросы реализации социальных прав граждан с диагнозом эпилепсии, и обратить внимание врачебного сообщества на сопутствующие проблемы этой категории пациентов.

Ключевые слова: эпилепсия, работа с диагнозом эпилепсии, учеба с диагнозом эпилепсии, водительские права, справки формы № 046-1, № 083/у-89, № 001-ГС/у, служба в армии, разглашение диагноза

Для цитирования: Герцен А.П., Румянцев В.В. Актуальные проблемы реализации социальных прав лиц с диагнозом эпилепсии: правовой аспект. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):42–53.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-42-53

ACTUAL PROBLEMS OF REALIZING THE SOCIAL RIGHTS OF PEOPLE WITH EPILEPSY: LEGAL ASPECT

A.P. Gertsen¹, V.V. Rumyantsev²

¹Orenburg Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans; 202 Komsomolskaya St., Orenburg 460035, Russia;

²EPILEPSY 56 LLC; 43/5 Noyabr'skaya St., Orenburg 460050, Russia

Epilepsy is a disease creating multiple obstacles for patients in terms of their social rights as well as for their associates. The level of physician's legal literacy can both improve the life of a patient with epilepsy and significantly complicate it for many years. Despite the existing normative legal acts regulating the admission of patients with epilepsy and epileptic syndrome to various types of work, military service, weapon possession, and driving, there are still many questions, which is a significant defect in medical service. First of all, we should take into account that people with long-term remission (with or without pharmacotherapy) have the same legal restrictions as patients with incurable epilepsy. Therefore, accurate initial diagnostics in patients with symptoms similar to epilepsy is very important.

This article describes the main legislative rules regulating social rights of people with epilepsy and draws attention of the medical community to the problems of these patients.

Key words: epilepsy, working with epilepsy, studying with epilepsy, driving license, health certificates — forms № 046-1, № 083/u-89, № 001-GS/u, military service, diagnosis disclosure

For citation: Gertsen A.P., Rumyantsev V.V. Actual problems of realizing the social rights of people with epilepsy: legal aspect. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(1):42–53.

По результатам эпидемиологических исследований, распространенность эпилепсии в Российской Федерации составляет 2,98 случая на 1000 населения [2]. Необходимо подчеркнуть, что из всех лиц, страдающих эпилепсией, не более 10 % нуждаются

в стационарной помощи, большинство же наблюдаются амбулаторно, причем из них около 60 % взрослых пациентов являются трудоспособными и работают в коллективах здоровых людей [6]. Тем не менее проблема трудовой деятельности и трудоустройства

данной категории граждан остается нерешенной: несмотря на многолетнюю ремиссию (медикаментозную или немедикаментозную), они попадают под те же законодательные ограничения, что и люди с некурабельной формой эпилепсии. Именно поэтому в педиатрической практике должно быть верное понимание последствий поставленных диагнозов и их влияния на взрослую жизнь пациента. Необходимо крайне аккуратно подходить к официальному оформлению диагноза («эпилептический синдром», «фебрильные судороги», «впервые возникший судорожный приступ»), относящегося по Международной классификации болезней (МКБ) к рубрикам G40.5, G40.6, G40.7, G40.8, G40.9. Нередко диагноз устанавливается формально, со слов родителей и родственников, не приводит к назначению лечения, но имеет колоссальные последствия во взрослой жизни пациента, в том числе даже после службы в армии. Врачи-неврологи, включая и работающих в студенческих поликлиниках, должны понимать необходимость уведомления абитуриентов и студентов в целесообразности получаемой профессии.

Пациентов и их родителей нередко вводят в заблуждение (вероятно, по незнанию юридических норм), убеждая в том, что через определенное время (как правило, называется срок «по истечении 5 лет») диагноз будет снят. Но кто снимет этот диагноз и на каком основании? Действующее законодательство РФ не регламентирует процедуру снятия диагноза эпилепсии, этот диагноз остается с человеком пожизненно.

Наличие в анамнезе диагноза эпилепсии порождает у граждан большое количество проблем в реализации их социальных прав. Воздействие эпилепсии на социальную жизнь очень разнообразно. Принципиально важными вопросами при эпилепсии являются ее влияние на трудоустройство, службу в армии, возможность вождения автомобиля и др.

Право на труд — одно из основных прав человека, которое играет важную роль в жизни каждого, так как большинство людей обеспечивают свои жизненные потребности путем трудовой деятельности. Именно поэтому обеспечение равного доступа к труду стоит в центре социально-экономической политики во всем мире.

Конституционные нормы предоставляют человеку широкий круг разнообразных прав и свобод, которые охватывают все основные сферы жизни и деятельности. Закрепленные в Конституции РФ основные права и свободы являются наиболее важными и неотчуждаемыми, они принадлежат каждому человеку (гражданину) и одинаковы для всех [1]. Однако анализ норм, определяющих правовое положение в сфере труда граждан, страдающих эпилепсией, позволяет говорить о том, что не все вопросы нашли нормативное закрепление и правовую регламентацию. Так, при наличии

вышеуказанных конституционных норм, устанавливающих обязательные для исполнения требования, действующее трудовое законодательство настолько неоднозначно подходит к вопросам установления и регулирования гарантированных Конституцией РФ прав, что это позволяет говорить о его дискриминационном характере в отношении граждан с диагнозом «эпилепсия».

В современном обществе дискриминация является одним из распространенных признаков регресса. В ее основу входят неправомерные сравнения людей, несоблюдение Конституции РФ, пренебрежение к принципам равенства и свободы. Не вызывает сомнения, что при приеме на работу необходимо руководствоваться такими параметрами, как образование, квалификация, опыт, навыки и умения соискателя. Никакие другие причины не могут служить обоснованными мотивами отказа работнику в предоставлении рабочего места [9].

Сущностные характеристики свободы труда, отражающие современные потребности общества, нашли закрепление в нормативных актах нового поколения. Неслучайно лозунг ч. 1 ст. 37 Конституции РФ «труд свободен» раскрывается принципиальным положением «каждый имеет право свободно распоряжаться своими способностями к труду», и лишь потом следует указание на право выбирать род деятельности и профессию [5].

Согласно ч. 4 ст. 15 Конституции РФ, общепризнанные принципы и нормы международного права являются составной частью правовой системы РФ [10]. В ст. 23 Всеобщей декларации прав человека закреплено право на труд, включающее свободный выбор работы, справедливые и благоприятные условия труда, защиту от безработицы, получение справедливого и удовлетворительного вознаграждения, обеспечивающего достойное человека существование для него самого и его семьи.

В ст. 6, 7 Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах закреплено право на труд, включающее получение возможности зарабатывать на жизнь свободно выбранным трудом в справедливых и благоприятных условиях, обеспечивающих удовлетворительное вознаграждение для самих работников и членов их семей. В п. 5 Постановления Пленума Верховного суда РФ «О некоторых вопросах применения судами Конституции РФ при осуществлении правосудия» № 8 от 31 октября 1995 г. прямо указано, что судам следует руководствоваться положениями Всеобщей декларации прав человека и Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах. Поскольку Конституция РФ устанавливает безусловный приоритет международных договорных норм перед нормами, содержащимися во внутреннем законодательстве [7],

то при определении права на труд на территории РФ следует руководствоваться перечисленными международными нормами.

В соответствии с ч. 3 ст. 37 Конституции РФ: «Каждый имеет право на труд в условиях, отвечающих требованиям безопасности и гигиены, на вознаграждение за труд без какой бы то ни было дискриминации и не ниже установленного федеральным законом минимального размера оплаты труда, а также право на защиту от безработицы» [11]. Данные конституционные положения получили развитие в Трудовом кодексе РФ (далее ТК РФ). В ст. 2 ТК РФ устанавливается принцип равенства прав и возможностей работников. Это один из основных принципов трудового права, в которых «получили свое воплощение принципы более высокого (конституционного) уровня, которые с точки зрения содержания выражают права и свободы в области труда и тем самым непосредственно обуславливают основные права и свободы работника» [3].

Применение закрепленного в ст. 2 ТК РФ принципа равенства прав и возможностей работников исключает возможность предъявления разных требований к лицам, выполняющим одинаковые по своему содержанию трудовые функции. Установление каких-либо ограничений допустимо лишь в том случае, когда это обусловлено спецификой и особенностями выполняемой работы, а различия в правовом статусе работников должны быть основаны на принадлежности их к разным по условиям и роду деятельности категориям [8].

Согласно ст. 2 ТК РФ, запрещается дискриминация в сфере труда. Что следует понимать под дискриминацией, указано в ст. 3 ТК РФ: «Каждый имеет равные возможности для реализации своих трудовых прав. Никто не может быть ограничен в трудовых правах и свободах или получать какие-либо преимущества независимо от пола, расы, цвета кожи, национальности, языка, происхождения, имущественного, семейного, социального и должностного положения, возраста, места жительства, отношения к религии, политических убеждений, принадлежности или непринадлежности к общественным объединениям, а также от других обстоятельств, не связанных с деловыми качествами работника» [30]. В Постановлении Конституционного суда РФ от 27 декабря 1999 г. № 19-П указано, что «свобода труда предполагает обеспечение каждому возможности на равных с другими гражданами условиях и без какой-либо дискриминации вступать в трудовые отношения, реализуя свои способности к труду» [29].

На практике данные положения реализуются далеко не всегда. Прежде всего, нормами трудового права предусмотрены ограничения, связанные с **вредными и опасными условиями труда**. Вредный производственный фактор в соответствии со ст. 209

ТК РФ — производственный фактор, воздействие которого на работника может привести к его заболеванию. Согласно п. 4 ст. 14 Федерального закона «О специальной оценке условий труда» от 28 декабря 2013 г. № 426-ФЗ, вредными условиями труда являются условия труда, при которых уровни воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов превышают уровни, установленные нормативами (гигиеническими нормативами) условий труда.

В ст. 213 ТК РФ указано: при выполнении вредной и (или) опасной работы проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры, порядок проведения которых определяется уполномоченным Правительством РФ федеральным органом исполнительной власти, т. е. Министерством здравоохранения и социального развития РФ.

Во исполнение положений ст. 213 ТК РФ Министерство здравоохранения и социального развития РФ Приказом от 12 апреля 2011 г. № 302-н утвердило перечень вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядок проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда.

Согласно пп. 2 п. 3 Приложения 3 к Приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302-н, периодические медицинские осмотры проводятся с целью выявления заболеваний, являющихся медицинскими противопоказаниями для продолжения работы, связанной с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов. Согласно п. 31 этого же Приказа, по окончании периодического осмотра медицинская организация оформляет медицинское заключение.

В перечень работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) работников, включены:

- работы на высоте, верхолазные работы (верхолазными считаются все работы, при которых основным средством предохранения работников от падения с высоты во все моменты работы и передвижения является страховочная привязь), а также работы по обслуживанию подъемных сооружений, включая работы в качестве крановщика (машиниста крана) и работу лифтера (к приему на работу для лифтеров обычных лифтов противопоказаний нет);
- работы по обслуживанию и ремонту действующих электроустановок с напряжением 42 В и выше переменного тока, 110 В и выше

постоянного тока, а также монтажные, наладочные работы, испытания и измерения в этих электроустановках;

- работы по валке, сплаву, транспортировке, первичной обработке, охране и восстановлению лесов;
- работы в особых географических регионах со значительным удалением мест проведения работ от медицинских учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь, включая работы в нефтяной и газовой промышленности, выполняемые в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях, пустынных и других отдаленных и недостаточно обжитых районах, а также при морском бурении; работы на гидрометеорологических станциях, сооружениях связи, расположенных в полярных, высокогорных, пустынных, таежных и других отдаленных и недостаточно обжитых районах, в сложных климатических условиях; геологоразведочные, строительные и другие работы в отдаленных, малонаселенных, труднодоступных, заболоченных и горных районах (в том числе вахтово-экспедиционным методом); работы, выполняемые по трудовым договорам в районах Крайнего Севера и приравненных к ним местностях;
- работы, непосредственно связанные с обслуживанием сосудов, находящихся под давлением;
- работы, непосредственно связанные с применением легковоспламеняющихся и взрывчатых материалов, работы на взрыво- и пожароопасных производствах;
- работы в военизированной охране, службах спецсвязи, аппарате инкассации, банковских структурах, а также других ведомствах и службах, которым разрешено ношение оружия и его применение;
- работы, выполняемые газоспасательной службой, добровольными газоспасательными дружинами, военизированными частями и отрядами по предупреждению и ликвидации открытых газовых и нефтяных фонтанов, военизированными горными и горноспасательными службами министерств и ведомств, пожарной охраной;
- работы, выполняемые аварийно-спасательными службами по предупреждению и ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера;
- работы, выполняемые непосредственно на механическом оборудовании, имеющем открытые движущиеся (вращающиеся) элементы

конструкции (токарные, фрезерные и другие станки, штамповочные прессы и др.);

- работы под водой, выполняемые работниками, пребывающими в газовой среде в условиях нормального давления;
- подземные работы;
- работы, выполняемые с применением изолирующих средств индивидуальной защиты и фильтрующих противогазов с полной лицевой частью;
- работы в организациях пищевой промышленности, молочных и раздаточных пунктах, на базах и складах продовольственных товаров, где имеется контакт с пищевыми продуктами в процессе их производства, хранения, реализации, в том числе работы по санитарной обработке и ремонту инвентаря, оборудования, а также работы, предполагающие контакт с пищевыми продуктами при их транспортировке на всех видах транспорта;
- работы в организациях общественного питания, торговли, буфетах, на пищеблоках, в том числе на транспорте;
- работы, выполняемые учащимися образовательных организаций общего и профессионального образования перед началом и в период прохождения практики в организациях, работники которых подлежат медицинским осмотрам (обследованиям);
- работы медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений, а также родильных домов (отделений), детских больниц (отделений), детских поликлиник, отделений патологии новорожденных, недоношенных;
- работы в образовательных организациях всех типов и видов, а также детских организациях, не осуществляющих образовательную деятельность (спортивные секции, творческие, досуговые детские организации и т. п.);
- работы в детских и подростковых сезонных оздоровительных организациях;
- работы в дошкольных образовательных организациях, домах ребенка, организациях для детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей (лиц, их заменяющих), образовательных организациях интернатного типа, оздоровительных образовательных организациях, в том числе санаторного типа, детских санаториях, круглогодичных лагерях отдыха, а также социальных приютах и домах престарелых;
- работы в организациях бытового обслуживания (банщики, работники душевых, парикмахерских);
- работы в бассейнах, водолечебницах;

- работы в гостиницах, общежитиях, пассажирских вагонах (проводники), в должности стюардессы;
- работы в организациях медицинской промышленности и аптечной сети, связанные с изготовлением, расфасовкой и реализацией лекарственных средств;
- работы на водопроводных сооружениях, связанные с подготовкой воды и обслуживанием водопроводных сетей;
- работы, связанные с переработкой молока и изготовлением молочных продуктов;
- управление наземными транспортными средствами категорий А, А1, В, В1, ВЕ, С, С1, СЕ, D, D1, D1Е, трамваями, троллейбусами, тракторами и другими самоходными машинами, мини-тракторами, мотоблоками, автопогрузчиками, электрокарами, регулировщиками и т. п., а также автомобилями всех категорий с ручным управлением для инвалидов и мотоколясками для инвалидов [28].

В п. 48 раздела IV «Медицинские противопоказания к допуску к работам» «Порядок проведения обязательных предварительных (при поступлении на работу) и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда», утвержденном тем же приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302-н, указано, что в целях охраны здоровья населения, предупреждения возникновения и распространения заболеваний работники (лица, поступающие на работу) не допускаются к выполнению работ с вредными и (или) опасными условиями труда, а также работ, при выполнении которых обязательно проведение предварительных и периодических медицинских осмотров или обследований (т. е. ко всем вышеперечисленным видам работ), при наличии законодательно установленных общих медицинских противопоказаний, в число которых входят заболевания, сопровождающиеся расстройствами сознания: эпилепсия и эпилептические синдромы различной этиологии, синкопальные синдромы различной этиологии. При этом в документе нет указаний на то, что эпилепсия перестает быть медицинским противопоказанием к выполнению работ с вредными и (или) опасными условиями труда после прекращения диспансерного наблюдения в связи со стойкой многолетней ремиссией (выздоровлением). С одной стороны, это можно рассматривать как заботу законодателей о здоровье и благополучии граждан с эпилепсией, но на практике же это означает пожизненный запрет на многие профессии и сужение жизненных горизонтов, вне зависимости

от фактического состояния здоровья, длительности ремиссии при приеме лекарств или без лекарств.

Аналогичные противопоказания существуют и по другим работам. Например, диагноз эпилепсии (код G40 по МКБ) препятствует поступлению на государственную или муниципальную службу согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 14 декабря 2009 г. № 984н «Об утверждении Порядка прохождения диспансеризации государственными гражданскими служащими РФ и муниципальными служащими, перечня заболеваний, препятствующих поступлению на государственную гражданскую службу РФ и муниципальную службу или ее прохождению, а также формы заключения медицинского учреждения» [27] (справка формы № 001-ГС/у). В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26 августа 2013 г. № 733 «О медицинском освидетельствовании лиц на предмет наличия (отсутствия) заболевания, препятствующего поступлению на службу в органы и учреждения прокуратуры РФ и исполнению служебных обязанностей прокурорского работника» [15] эпилепсия и в данном случае является противопоказанием.

Эпилепсия и эпилептические синдромы различной этиологии включены в перечень заболеваний, препятствующих назначению на должность судьи, утвержденный Постановлением Совета судей РФ от 26 декабря 2002 г. № 78 [25].

Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2011 г. № 989н утверждены перечень медицинских противопоказаний для работы с использованием сведений, составляющих государственную тайну, порядок получения и форма справки об отсутствии медицинских противопоказаний для работы с использованием сведений, составляющих государственную тайну [26]. Эпилепсия также входит в этот перечень.

В соответствии со ст. 21 Расписания болезней Приложения № 1 к Инструкции о порядке проведения военно-врачебной экспертизы и медицинского освидетельствования в органах внутренних дел РФ и внутренних войсках Министерства внутренних дел (МВД) РФ, утвержденной приказом МВД РФ от 14 июля 2010 г. № 523 эпилепсия является в большинстве случаев противопоказанием для службы в органах внутренних дел и внутренних войсках, в федеральной миграционной службе, федеральной противопожарной службе Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий. Отнесение различных категорий граждан, подлежащих освидетельствованию, к соответствующим графам (I–III) Расписания болезней регламентировано ст. 104–106 упомянутой инструкции. При наличии в анамнезе у гражданина, принимаемого на службу (учебу), хотя бы 1 эпилептического

приступа, зафиксированного в медицинской документации, либо наличия на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в покое или при функциональных нагрузках патологических изменений (пароксизмальная активность, межполушарная асимметрия) отдельные категории граждан признаются ограниченно годными [23].

Таким образом, состояние здоровья работника напрямую влияет на возможность заключения трудового договора. Если для определенного вида работ обязательно прохождение медицинского осмотра, его результат имеет первостепенное значение для заключения трудового договора, поскольку неудовлетворительные показатели осмотра являются препятствием для принятия данного гражданина на работу.

Состояние здоровья и в дальнейшем оказывает влияние на трудовое правоотношение: может служить основанием для переводов (как постоянных, так и временного характера) (ст. 72, 254 ТК РФ), для отстранения от работы, противопоказанной работнику по состоянию здоровья (ст. 76 ТК РФ); определяет содержание трудового договора (сокращение рабочего времени для инвалидов, заключение срочного трудового договора с лицами, которым по состоянию здоровья в соответствии с медицинским заключением разрешена работа исключительно временного характера). Наконец, оно может выступать и в роли правопрекращающего юридического факта (ст. 77, 81, 83, 341 ТК РФ) [4].

Вышеизложенные противопоказания распространяются не только на трудовые правоотношения. Постановлением Правительства РФ от 14 августа 2013 г. № 697 утвержден перечень специальностей и направлений подготовки, при приеме на обучение по которым поступающие проходят обязательные предварительные медицинские осмотры (обследования) в порядке, установленном при заключении трудового договора или служебного контракта по соответствующей должности или специальности [24]. Это значит, что с 2013 г. *невозможно получить образование по желаемой профессии, если она входит в установленный перечень противопоказаний.*

Отдельно необходимо рассмотреть ситуацию с допуском граждан с диагнозом эпилепсии к работе частным охранником в связи с тем, что именно эта профессия является востребованной среди контингента с эпилепсией (развившейся вследствие контузий, травм, ранений и пр.).

Как было сказано выше, в соответствии с перечнем работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) работников, эпилепсия и эпилептические синдромы различной этиологии, синкопальные синдромы различной этиологии являются медицинскими противопоказаниями к допуску для работы в военизированной охране,

службах спецсвязи, аппарате инкассации, банковских структурах, других ведомствах и службах, которым разрешено ношение оружия и его применение. При этом в Перечне заболеваний, препятствующих исполнению обязанностей частного охранника, утвержденном Постановлением Правительства РФ от 19 мая 2007 г. № 300, эпилепсия не фигурирует [22]. В соответствии с требованиями параграфа 262а единого тарифно-квалификационного справочника работ и профессий гражданское и служебное оружие, разрешенное в частной охранной деятельности, используют охранники 5-го и 6-го квалификационных разрядов. Охранник 4-го квалификационного разряда не использует в своей деятельности гражданское и служебное оружие [17]. С учетом вышеизложенного, можно заключить, что действующее законодательство не запрещает лицам с диагнозом эпилепсии исполнять обязанности частного охранника 4-го квалификационного разряда.

Медицинские противопоказания при выдаче разрешения на **приобретение и ношение оружия** регламентированы Федеральным законом от 13 декабря 1996 г. № 150-ФЗ «Об оружии» и Постановлением Правительства РФ от 21 июля 1998 г. № 814 «О мерах по регулированию оборота гражданского и служебного оружия и патронов к нему на территории РФ». В соответствии со ст. 13 Федерального закона № 150-ФЗ для получения лицензии на приобретение и ношение оружия гражданин РФ обязан представить в орган внутренних дел по месту жительства медицинское заключение об отсутствии медицинских противопоказаний к владению оружием [18]. Данный документ выдается после прохождения медкомиссии, в которую входят 4 врача: нарколог, офтальмолог, психиатр и терапевт. Они освидетельствуют физиологическое и психическое состояние человека и делают на бланке медицинской справки 046-1 соответствующие пометки, на основании которых выносится окончательное медицинское заключение.

В силу п. 24 Постановления Правительства РФ № 814 лицензия на приобретение оружия не выдается гражданам РФ:

- при наличии затяжных и хронических психических расстройств с тяжелыми стойкими или часто обостряющимися болезненными проявлениями;
- больным алкоголизмом, наркоманией, токсикоманией; имеющим острую зрению с коррекцией ниже 0,5 на одном глазу и ниже 0,2 на другом; или 0,7 на одном глазу при отсутствии зрения на другом [14].

В ст. 13 Федерального закона № 150-ФЗ установлено, что перечень заболеваний, при наличии которых противопоказано владение оружием, определяется Правительством РФ [18].

В действующем Перечне заболеваний, при наличии которых противопоказано владение оружием, утвержденном Постановлением Правительства РФ от 19 февраля 2015 г. № 143, эпилепсия отсутствует [20].

В ст. 13 Федерального закона № 150-ФЗ, в которой дан исчерпывающий перечень оснований для отказа в выдаче лицензии на приобретение и ношение оружия, также нет никаких указаний на то, что эпилепсия является заболеванием, при наличии которого противопоказано владение оружием.

Таким образом, в действующем законодательстве отсутствуют императивные нормы, запрещающие выдавать лицам с диагнозом эпилепсии разрешение на приобретение и ношение оружия.

Еще одной актуальной проблемой является **призыв в вооруженные силы** лиц, страдающих эпилепсией. Из анализа статистических данных, полученных при медицинском обследовании граждан, подлежащих призыву на военную службу, следует вывод, что по состоянию здоровья в РФ в настоящее время освобождается от призыва на военную службу каждый 3-й призывник, и число граждан, подлежащих освобождению от призыва по состоянию здоровья, продолжает расти.

Согласно ст. 5.1 Федерального закона «О воинской обязанности и военной службе» от 28 марта 1998 г. № 53-ФЗ, граждане при постановке на воинский учет, призыве или поступлении на военную службу по контракту, а также ранее признанные ограниченно годными к военной службе по состоянию здоровья, проходят медицинское освидетельствование врачами-специалистами: терапевтом, хирургом, невропатологом, психиатром, окулистом, оториноларингологом, стоматологом, а в случае необходимости — врачами других специальностей [13].

В соответствии с п. 4 Положения о военно-врачебной экспертизе под медицинским освидетельствованием понимаются изучение и оценка состояния здоровья и физического развития граждан на момент освидетельствования в целях определения их годности к военной службе и обучению по отдельным военно-учетным специальностям с вынесением письменного заключения [21].

Врачи, руководящие работой по медицинскому освидетельствованию граждан, по результатам медицинского освидетельствования дают заключение о годности гражданина к военной службе по следующим категориям:

- А — годен к военной службе;
- Б — годен к военной службе с незначительными ограничениями;
- В — ограниченно годен к военной службе;
- Г — временно не годен к военной службе;
- Д — не годен к военной службе.

Согласно ст. 21 Расписания болезней в Приложении к Положению о военно-врачебной комиссии,

при первоначальной постановке на воинский учет и призыве на военную службу граждане, имеющие диагноз «эпилепсия» и 5 и более эпилептических приступов в год, попадают в категорию Д (не годен к военной службе). При наличии эпилептического статуса с подтвержденным стационарно диагнозом эпилепсии граждан относят к категории Д вне зависимости от частоты эпилептических приступов.

При однократном эпилептическом приступе в анамнезе в течение последних 5 лет или редких эпилептических приступах с частотой менее 5 раз в год граждане попадают в категорию В (ограниченно годен к военной службе). В случаях, когда документами медицинской организации подтверждается установленный диагноз эпилепсии в прошлом, но за последние 5 лет эпилептические приступы не наблюдались, граждан зачисляют в категорию В независимо от результатов ЭЭГ при обследовании.

При эпилепсии, проявляющейся только простыми парциальными эпилептическими приступами или эпилептическими приступами, развивающимися только во сне, граждан также зачисляют в категорию В независимо от частоты приступов. Согласно ч. 1 ст. 23 Федерального закона «О воинской обязанности и военной службе» граждане, признанные ограниченно годными к военной службе по состоянию здоровья, также не подлежат призыву на военную службу и освобождаются от исполнения воинской обязанности.

При однократном эпилептическом приступе в анамнезе (>5 лет) или наличии эпилептиформной активности, выявленной по результатам ЭЭГ (пики, острые волны, все виды комплексов пик—волна, полиспайки, фотопароксизмальная реакция), без клинических проявлений граждане при первоначальной постановке на воинский учет и призыве на военную службу попадают в категорию Б-4 (годен с незначительными ограничениями и может проходить службу в частях охраны и обороны боевых ракетных комплексов, частях связи, радиотехнических частях и других частях вооруженных сил РФ, других войск, воинских формирований).

Необходимо отметить, что ст. 21 Расписания болезней не учитывает, наступает ли ремиссия на фоне постоянной медикаментозной терапии или при ее отсутствии.

Наличие приступа должно быть подтверждено врачом наблюдением, также могут быть приняты во внимание другие медицинские документы, подтверждающие эпилептический приступ. Для подтверждения наличия приступа эпилепсии могут приниматься письменные свидетельства очевидцев, если описание приступа дает основание считать его эпилептическим. При этом подлинность подписей очевидцев эпилептических приступов должна быть нотариально удостоверена.

Ст. 21 Расписания болезней не включает приступы, связанные с отменой алкоголя, развившиеся

сразу после (до 10 нед) черепно-мозговой травмы, вызванные опухолью головного мозга, лекарственными препаратами или другими химическими агентами, возникшие при соматогенно обусловленных метаболических энцефалопатиях, энцефалопатиях, вызванных воздействием неблагоприятных физических факторов, а также фебрильные судороги.

В спорных случаях можно обратиться к независимой военно-врачебной экспертизе, которая осуществляется в соответствии с Положением о независимой военно-врачебной экспертизе, утвержденным Постановлением Правительства РФ от 28 июля 2008 г. № 574 [19].

Состояние здоровья оказывает воздействие практически на все аспекты человеческой жизнедеятельности. Одним из следствий диагноза «эпилепсия» является **запрет на управление транспортными средствами**. Согласно п. 1 ст. 23 Федерального закона «О безопасности дорожного движения» от 10 декабря 1995 г. № 196-ФЗ, медицинское освидетельствование кандидатов в водители транспортных средств обязательно [12]. Получение, замена и восстановление прав производятся только при наличии медицинской справки формы 083/у-89, которая выдается после прохождения медосмотра в лицензированном медицинском учреждении.

Наличие документально подтвержденной эпилепсии является медицинским противопоказанием к управлению транспортным средством. Согласно п. 1 ст. 23.1 Федерального закона «О безопасности дорожного движения», медицинскими противопоказаниями к управлению транспортным средством являются заболевания (состояния), наличие которых препятствует возможности управления транспортным средством. В «Перечне медицинских противопоказаний к управлению транспортным средством», утвержденном Постановлением Правительства РФ от 29 декабря 2014 г. № 1604, указано, что эпилепсия — болезнь нервной системы, являющаяся противопоказанием к управлению транспортным средством. При этом данный Перечень не содержит указаний на то, что эпилепсия перестает быть медицинским противопоказанием к управлению транспортным средством после прекращения диспансерного наблюдения в связи со стойкой ремиссией (выздоровлением) [16].

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 апреля 2011 г. № 302-н, заболевания, сопровождающиеся расстройствами сознания (эпилепсия и эпилептические синдромы различной этиологии, синкопальные синдромы различной этиологии и др.), являются противопоказаниями для допуска к работам, связанным с управлением транспортными средствами.

С учетом вышеизложенного у практикующих врачей может возникнуть вопрос о последствиях

сокрытия диагноза «эпилепсия». На это необходимо ответить следующее:

1) в силу ст. 92 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 03 июля 2016 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» персонифицированный учет при осуществлении медицинской деятельности — это обработка персональных данных о лицах, которым оказываются медицинские услуги. Сведения о лицах, которым оказываются медицинские услуги, относятся к информации ограниченного доступа и подлежат защите в соответствии с законодательством РФ;

2) в соответствии с пп. 1 и 2 ст. 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (ред. от 03 июля 2016 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», сведения о факте обращения гражданина за оказанием медицинской помощи, состоянии его здоровья и диагнозе, иные сведения, полученные при его медицинском обследовании и лечении, составляют врачебную тайну. Не допускается разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, в том числе после смерти человека, лицами, которым они стали известны при обучении, исполнении трудовых, должностных, служебных и иных обязанностей;

3) согласно ст. 9 Федерального закона от 02 июля 1992 г. № 3185-1 (ред. от 03 июля 2016 г.) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании», сведения о факте обращения гражданина за психиатрической помощью, состоянии его психического здоровья и диагнозе психического расстройства и иные сведения, полученные при оказании ему психиатрической помощи, составляют врачебную тайну, охраняемую законом.

Таким образом, составными элементами вышеуказанной врачебной тайны являются факт и дата обращения гражданина за медицинской помощью, его диагноз, лечение и статус, анамнез заболевания, сведения о сопутствующих заболеваниях (венерические инфекции, инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, бесплодие и другие гинекологические патологии, генетические аномалии и пр.), анамнез жизни (супружеские измены, гомосексуальная ориентация, сексуальные перверзии, аборт, сокрытие настоящего отцовства в законном браке, попытки самоубийства и пр.). Разглашение данной информации может не только унижать честь и достоинство пациентов и способствовать их дискриминации в обществе, но и вызывать аутоагрессивные реакции (суициды). Подобные последствия могут наступить и из-за разглашения других диагнозов, например онкологических и неврологических, в частности эпилепсии.

Также следует отметить, что разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, является основанием для привлечения к административной и уголовной ответственности. Согласно ст. 13.14 Кодекса РФ об административных правонарушениях, разглашение

информации, доступ к которой ограничен федеральным законом (за исключением случаев, когда разглашение такой информации влечет уголовную ответственность), лицом, получившим доступ к такой информации в связи с исполнением служебных или профессиональных обязанностей, влечет наложение административного штрафа на граждан в размере от 500 до 1000 руб., на должностных лиц — от 4 до 5 тыс. руб.

В соответствии с п. 2 ст. 137 Уголовного кодекса РФ незаконное соби́рание или распространение сведений о частной жизни лица, составляющих его личную или семейную тайну, без его согласия, либо распространение этих сведений в публичном выступлении, публично демонстрирующемся произведении или средствах массовой информации, совершенные лицом с использованием своего служебного положения, наказываются штрафом в размере от 100 до 300 тыс. руб. или в размере заработной платы или иного дохода осужденного за период от 1 года до 2 лет, либо лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок от 2 до 5 лет, либо принудительными работами на срок до 4 лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до 5 лет или без такового, либо арестом на срок до 6 мес, либо лишением свободы на срок до 4 лет с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок до 5 лет.

Таким образом, врач, поставивший диагноз и (или) наблюдающий пациента с диагнозом «эпилепсия», не имеет права разглашать диагноз за исключением случаев, установленных федеральным законом (таким случаем будет являться, например, запрос со стороны прокурора или судьи в рамках конкретного уголовного или административного производства).

Другое дело — сокрытие диагноза врачом, участвующим в обязательных предварительных и периодических медицинских осмотрах при допуске к различным видам работ и управлению транспортным средством, где он несет индивидуальную ответственность за принятое решение. Здесь ответственность за сокрытие диагноза прямо пропорциональна последствиям данного нарушения.

Важным правом пациента, страдающего эпилепсией, является **возможность выписывать лекарственные препараты бесплатно**, независимо от наличия или отсутствия инвалидности и прочих льготных оснований. Перечень групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные средства и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно, устанавливает Федеральный закон от 17 июля 1999 г. № 178-ФЗ (ред. от 1 июля 2017 г.) «О государственной социальной помощи» и Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 (ред. от 14 февраля 2002 г.)

«О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения».

Согласно ст. 37 «Порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи» Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации. Стандарт медицинской помощи разрабатывается в соответствии с номенклатурой медицинских услуг и включает в себя усредненные показатели частоты предоставления и кратности применения зарегистрированных на территории РФ лекарственных препаратов (с указанием средних доз) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения. Назначение и применение лекарственных препаратов, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии.

Для корректного применения стандартов лечения используются клинические рекомендации (протоколы лечения), утвержденные Приказом Минздрава России от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», разработкой которых занимаются медицинские некоммерческие организации (ассоциации). Клинические рекомендации размещаются на сайте Федеральной электронной медицинской библиотеки Минздрава РФ (<http://www.femb.ru>). В функциональные обязанности любого практикующего врача входят систематический просмотр и отслеживание пополнения базы новыми клиническими рекомендациями.

Вышеуказанные законодательные акты (Федеральный закон от 17 июля 1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» и Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 (ред. от 14 февраля 2002 г.) «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения») гарантируют гражданам с эпилепсией льготное обеспечение лекарственными препаратами.

При этом следует отметить, что врач, единолично принявший решение о назначении лекарственного препарата, не входящего в «стандарты», или вышедший за рамки официальной инструкции по применению препарата (использование препарата в монотерапии, выход за рамки возрастной нормы) несет индивидуальную ответственность, независимо от эффективности и соответствия зарубежным инструкциям и протоколам лечения. Следствием такого назначения может стать как наложение проверяющими органами штрафных санкций, так и привлечение врача к уголовной ответственности в случае обращения пациента или его родственников в надзорные органы, даже при отсутствии признаков нанесения вреда здоровью.

Выводы

В трудовых правоотношениях граждане с многолетней ремиссией (медикаментозной или немедикаментозной) подпадают под те же законодательные ограничения, что и люди с некурабельной формой эпилепсии. На сегодняшний день работодатель может уволить или не взять на работу сотрудника, у которого поставлен диагноз «эпилепсия» или «синкопальные состояния», в связи с несоответствием занимаемой должности, предложив сотруднику (при наличии возможности) трудоустройство на альтернативную должность, которой он соответствует. При этом противопоказания к работе с диагнозом «эпилепсия», согласно перечню общих медицинских противопоказаний к допуску на работы с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также к работам, при выполнении которых обязательно проведение предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников (государственной и муниципальной службы, прокурорских работников, судей и др.), сохраняются пожизненно не только для пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами различной этиологии (коды G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8, G40.9 по МКБ), но и с синкопальными синдромами различной этиологии.

С 2013 г. гражданам с диагнозом эпилепсии **невозможно получить образование по желаемой профессии**,

если она входит в установленный перечень медицинских противопоказаний.

Выдача разрешения на **приобретение и ношение оружия** гражданам, страдающим эпилепсией, не противопоказана при отсутствии психических нарушений (справка формы № 046-1).

Служба в армии (в том числе с использованием оружия) возможна при однократном эпилептическом приступе в анамнезе (>5 лет) или наличии эпилептиформной активности, выявленной по результатам ЭЭГ, без клинических проявлений, при этом не имеет значения, принимает пациент противоэпилептические препараты или нет. Важным является и то, что военно-врачебная экспертиза к эпилепсии не относит приступы, являющиеся клиническим проявлением острого состояния (отравление алкоголем, лекарственными препаратами, фебрильные судороги и т.д.) и относящиеся к рубрике G40.5 по МКБ.

Ограничение по **управлению транспортным средством** остается пожизненным, вне зависимости от давности приступов, их количества и этиологии (коды G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.5, G40.6, G40.7, G40.8, G40.9 по МКБ), длительной ремиссии вследствие медикаментозной терапии или при ее отсутствии.

Врач, наблюдающий пациента с диагнозом «эпилепсия», **не имеет права разглашать диагноз** за исключением случаев, установленных законом. Однако врач, принимающий участие в обязательных предварительных и периодических медицинских осмотрах при допуске к различным видам работ и управлению транспортным средством, несет индивидуальную ответственность за принятое решение, и здесь сокрытие диагноза **недопустимо**.

Федеральное законодательство гарантирует гражданам с эпилепсией **льготное обеспечение лекарственными средствами**. При этом врач, единолично принявший решение о назначении лекарственного препарата, не входящего в «стандарты», или вышедший за рамки официальной инструкции по применению препарата, несет персональную ответственность.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бабаев В.К. Теория государства и права. М.: Юрист, 2003. С. 173. [Babaev V.K. Theory of state and law. Moscow: Yurist, 2003. P. 173. (In Russ.)].
2. Гехт А.Б., Хаузер В.А., Мильчакова Л.Е., Гусев Е.И. Эпидемиология эпилепсии в Российской Федерации. Материалы X съезда неврологов с международным участием. Нижний Новгород, 2012. С. 277. [Gekht A.B., Hauzer V.A., Mil'chakova L.E., Gusev E.I. Epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. Proceedings of the 10th Congress of Neurologists with international participation. Nizhny Novgorod, 2012. P. 277. (In Russ.)].
3. Дмитриева И.К. Основные принципы трудового права. Автореф. дис. ... докт. юрид. наук. М., 2004. С. 12. [Dmitrieva I.K. Basic principles of labour law. Summary of thesis ... of doctor of jurisprudence. Moscow, 2004. P. 12. (In Russ.)].
4. Еременко А.Ю. Состояние здоровья работника в системе юридических фактов, влияющих на динамику трудового договора. Доступно по: <http://www.hr100.ru/content/img/file/2006/12/img/094.doc>. [Ereemko A.Yu. Health status of the employee in the system of legal facts affecting the dynamics of the employment contract. Available at: <http://www.hr100.ru/content/img/file/2006/12/img/094.doc>. (In Russ.)].

5. Жернаков В.В. Свобода труда и запрещение принудительного труда в современном трудовом праве. Вестник Пермского университета 2013;3(21):90. [Zhernakov V.V. Labor freedom and prohibition of forced labour in current labour law. Vestnik Permskogo universiteta = Bulletin of Perm University 2013;3(21):90. (In Russ.).]
6. Кекелидзе З.И., Тюменкова Г.В. Стигматизация больных эпилепсией: методические рекомендации. М.: Юстицинформ, 2009. С. 4. [Kekelidze Z.I., Tyumenkova G.V. Stigmatization of patients with epilepsy: guidelines. Moscow: Yustitsinform, 2009. P. 4. (In Russ.).]
7. Марченко М.Н. Теория государства и права. М.: ТК Велби, Проспект, 2004. С. 498. [Marchenko M.N. Theory of state and law. Moscow: TK Velbi, Prospekt, 2004. P. 498. (In Russ.).]
8. Орловский Ю.П. Трудовое право России. М.: Контракт, Инфра-М, 2008. С. 48. [Orlovskiy Yu.P. Russian Labor Law. Moscow: Kontrakt, Infra-M, 2008. P. 48. (In Russ.).]
9. Остапенко А.Г., Шумаева К.В. Дискриминация в трудовом праве. Евразийский Союз Ученых 2015;11(20):145–6. [Ostapenko A.G., Shumaeva K.V. Discrimination in labour law. Evraziyskiy Soyuz Uchenykh = Eurasian Union Of Scientists 2015;11(20):145–6. (In Russ.).]
10. Черданцев А.Ф. Теория государства и права. М.: Юрайт, 2002. С. 224. [Cherdantsev A.F. Theory of state and law. Moscow: Yurait, 2002. P. 224. (In Russ.).]
11. Конституция Российской Федерации. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/. [Constitution of the Russian Federation. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/. (In Russ.).]
12. «О безопасности дорожного движения»: Федеральный закон от 15 ноября 1995 г. № 196-ФЗ (ред. 26.07.2017). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8585/. [Federal law No. 196-FZ dated November 15, 1995 (rev. as of July 26, 2017) “On the road traffic safety”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_8585/. (In Russ.).]
13. «О воинской обязанности и военной службе»: Федеральный закон от 28 марта 1998 г. № 53-ФЗ (ред. 29.12.2017). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_18260/. [Federal law No. 53-FZ dated March 28, 1998 (rev. as of December 29, 2017) “On the military obligation and military service”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_18260/. (In Russ.).]
14. «О мерах по регулированию оборота гражданского и служебного оружия и патронов к нему на территории Российской Федерации»: Постановление Правительства Российской Федерации от 21 июля 1998 г. № 814 (ред. 17.05.2017). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19504/. [Decree of the Russian Federation Government No. 814 dated July 21, 1998 (rev. as of May 17, 2017) “On the measures regulating trafficking in civilian and service weapons and cartridges to it in the Russian Federation”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19504/. (In Russ.).]
15. «О медицинском освидетельствовании лиц на предмет наличия (отсутствия) заболевания, препятствующего поступлению на службу в органы и учреждения прокуратуры Российской Федерации и исполнению служебных обязанностей прокурорского работника»: Постановление Правительства Российской Федерации от 26 августа 2013 г. № 733. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151258/. [Decree of the Russian Federation Government No. 733 dated August 26, 2013 “On medical examination aimed to detect the diseases preventing a person from starting the service in the Prosecutor’s office of the Russian Federation and executing official duties of a public prosecutor”. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151258/. (In Russ.).]
16. «О перечнях медицинских противопоказаний, медицинских показаний и медицинских ограничений к управлению транспортными средствами»: Постановление Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2014 г. № 1604. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173211/. [Decree of the Russian Federation Government No. 1604 dated December 29, 2014 “On the list of medical contraindications, medical indications, and medical restrictions for driving a vehicle”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173211/. (In Russ.).]
17. «О внесении изменений в Единый тарифно-квалификационный справочник работ и профессий рабочих»: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17 апреля 2009 г. № 199. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_87453/. [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 199 dated April 17, 2009 “On the amendments to the unified tariff qualification manual of works and professions”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_87453/. (In Russ.).]
18. «Об оружии»: Федеральный закон от 13 декабря 1996 г. № 150-ФЗ (ред. 29.12.2017). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_12679/. [Federal law No. 150-FZ dated December 13, 1996 (rev. as of December 12, 2017) “On weapons”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_12679/. (In Russ.).]
19. «Об утверждении Положения о независимой военно-врачебной экспертизе»: Постановление Правительства Российской Федерации от 28 июля 2008 г. № 574 (ред. 29.12.2016). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_78918/. [Decree of the Russian Federation Government No. 574 dated July 28, 2008 (rev. as of December 12, 2016) “On the approval of the Statement regarding independent military medical expertise”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_78918/. (In Russ.).]
20. «Об утверждении перечня заболеваний, при наличии которых противопоказано владение оружием, и о внесении изменения в Правила оборота гражданского и служебного оружия и патронов к нему на территории Российской Федерации»: Постановление Правительства Российской Федерации от 19 февраля 2015 г. № 143. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_175792/. [Decree of the Russian Federation Government No. 143 dated February 19, 2015 “On the approval of the list of diseases restricting weapon possession in people diagnosed with these diseases; on the amendments to the rules regulating trafficking in civilian and service weapons and cartridges to it in the Russian Federation”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_175792/. (In Russ.).]
21. «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе»: Постановление Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 г. № 565 (ред. 30.03.2017). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_149096/. [Decree of the Russian Federation Government No. 565 dated July 4, 2013 (rev. as of March 30, 2017) “On the approval of Statement regarding independent military medical expertise”. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_149096/. (In Russ.).]
22. «Об утверждении перечня заболеваний, препятствующих исполнению обязанностей частного охранника»: Постановление Правительства Российской Федерации от 19 мая 2007 г. № 300. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_68421/. [Decree of the Russian Federation Government No. 300 dated May 19, 2007 “On the approval of the

- list of diseases preventing a person from executing the duties of a private security guard". Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_68421/. (In Russ.).
23. «Об утверждении Инструкции о порядке проведения военно-врачебной экспертизы и медицинского освидетельствования в органах внутренних дел Российской Федерации и внутренних войсках Министерства внутренних дел Российской Федерации»: Приказ Министерства внутренних дел Российской Федерации от 14 июля 2010 г. № 523 (ред. 26.08.2013). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_154709/. [Order of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation No. 523 dated July 14, 2010 (rev. as of August 26, 2013) "On the approval of the instruction regulating the procedure of military medical expertise and medical examination in the Internal Affairs Agencies and internal troops of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation". Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_154709/. (In Russ.).]
 24. «Об утверждении Перечня специальностей и направлений подготовки, при приеме на обучение по которым поступающие проходят обязательные предварительные медицинские осмотры (обследования) в порядке, установленном при заключении трудового договора или служебного контракта по соответствующей должности или специальности»: Постановление Правительства Российской Федерации от 14 августа 2013 г. № 697. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_150768/. [Decree of the Russian Federation Government No. 697 dated August 14, 2013 "On the approval of the list of specialties and directions of training, where preliminary medical examinations are mandatory for all enrollees, who undergo the examination at the conclusion of an employment contract or service contract for the relevant position or specialty". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_150768/. (In Russ.).]
 25. «Об утверждении перечня заболеваний, препятствующих назначению на должность судьи»: Постановление Совета судей Российской Федерации от 26 декабря 2002 г. № 78. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40411/. [Decree of the Council of Judges of the Russian Federation No. 78 dated December 26, 2002 "On the approval of the list of diseases preventing a person from becoming a judge". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40411/. (In Russ.).]
 26. «Об утверждении Перечня медицинских противопоказаний для работы с использованием сведений, составляющих государственную тайну, порядка получения и формы справки об отсутствии медицинских противопоказаний для работы с использованием сведений, составляющих государственную тайну»: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 августа 2011 г. № 989-н. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120463/. [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 989-n dated August 26, 2011 "On the approval of the list of medical contraindications for working with state secrets, procedures for receiving a certificate confirming the absence of medical contraindications for working with state secrets". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120463/. (In Russ.).]
 27. «Об утверждении Порядка прохождения диспансеризации государственными гражданскими служащими Российской Федерации и муниципальными служащими, перечня заболеваний, препятствующих поступлению на государственную гражданскую службу Российской Федерации и муниципальную службу или ее прохождению, а также формы заключения медицинского учреждения»: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 14 декабря 2009 г. № 984-н. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_96619/. [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 984-n dated December 14, 2009 "On the approval of the procedure for regular medical examination in state civil servants and municipal servants in the Russian Federation, the list of diseases preventing a person from becoming and being a state civil servant or municipal servant, and forms of medical certificates". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_96619/. (In Russ.).]
 28. «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда»: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12 апреля 2011 г. № 302-н (ред. 05.12.2014). Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_174953/. [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 302-n dated April 12, 2011 (rev. as of December 5, 2014) "On the approval of the list of harmful and (or) dangerous occupational factors, where preliminary and periodic medical examinations are mandatory, the procedure of these preliminary and periodic medical examinations in employees engaged in hard labour or exposed to harmful and (or) dangerous occupational factors". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_174953/. (In Russ.).]
 29. Постановление Конституционного Суда Российской Федерации от 27 декабря 1999 г. № 19-П по делу о проверке конституционности положений п. 3 ст. 20 Федерального закона «О высшем и послевузовском профессиональном образовании» в связи с жалобами граждан В.П. Малкова и Ю.А. Антропова, а также запросом Вахитовского районного суда г. Казани. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_25870/. [Resolution of the Constitutional Court of The Russian Federation No. 19-P dated December 27, 1999 related to checking the constitutionality of the Item 3, Article 20 of the Federal Law "On higher and postgraduate professional education" in response to complaints of V.P. Malkov and Yu.A. Antropov and the request from the Vakhitovskiy Regional Court of Kazan. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_25870/. (In Russ.).]
 30. Трудовой кодекс Российской Федерации. Доступно по: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_289887/. [Labour code of the Russian Federation. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_289887/. (In Russ.).]

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

Статья поступила: 21.05.2017. **Принята к публикации:** 20.03.2018
Article received: 21.05.2017. **Accepted for publication:** 20.03.2018

Офтальмоплегическая краниальная невропатия: клинический случай

Н.С. Дозорова, А.С. Котов, Е.В. Мухина

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

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Офтальмоплегическая краниальная невропатия (ОКН) — заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся эпизодами интенсивной головной боли, сопровождающейся полностью или частично обратимым нарушением функций глазодвигательных нервов: птозом, мидриазом и офтальмоплегией. Предполагается, что патология носит демиелинизирующий характер, поэтому в Международной классификации головных болей ОКН исключена из рубрики «мигрень» и отнесена к болевым краниальным невропатиям. Вопрос о профилактике и лечении данного заболевания до сих пор остается спорным, рассматривается возможность назначения кортикостероидов, блокаторов кальциевых каналов и β -адреноблокаторов, а также применения методов хирургической коррекции косоглазия и ботулинотерапии.

В статье описан случай ОКН у мальчика 11 лет. В клинической картине у пациента наблюдаются приступы головной боли с признаками избирательного поражения глазодвигательного нерва с одной стороны. Данные функциональные изменения носят рецидивирующий характер и полностью регрессируют между приступами. Лабораторные и инструментальные методы исследования не выявили патологии, которая могла бы послужить причиной данного симптомокомплекса, в том числе миастении. Описанный случай демонстрирует классическую картину ОКН с благоприятным течением и избирательным поражением глазодвигательного нерва с одной стороны.

Ключевые слова: офтальмоплегическая краниальная невропатия, офтальмоплегическая мигрень, головная боль, офтальмоплегия, мидриаз, клинический случай

Для цитирования: Дозорова Н.С., Котов А.С., Мухина Е.В. Офтальмоплегическая краниальная невропатия: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):54–6.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-54-56

OPHTHALMOPLAGIC CRANIAL NEUROPATHY: CLINICAL CASE

N.S. Dozorova, A.S. Kotov, E.V. Mukhina

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

Ophthalmoplegic cranial neuropathy (OCN) is a disease with unknown etiology, which manifests itself by episodes of intense headache, accompanied by completely or partially reversible dysfunction of the oculomotor nerve: ptosis, mydriasis and ophthalmoplegia. It is assumed that the pathology is demyelinating in nature, therefore in the International classification of headaches OCN excluded from rubric migraine and related to the painful cranial neuropathies. The question of the prevention and treatment of this disease is still controversial, the issue of the appointment of corticosteroids, calcium channel blockers and β -blockers, methods of surgical correction of strabismus and botulin therapy. The article describes OCN in an 11-year-old boy. In the clinical picture headache attacks were observed. These attacks were with signs of selective lesions of the oculomotor nerve on one side. These functional changes are recurrent, and fully regress between attacks. Laboratory and instrumental examinations revealed no pathology that could cause this symptom, including myasthenia. The described case demonstrates the classical picture of OCN with a favorable course and the partial damage of the oculomotor nerve on one side.

Key words: ophthalmoplegic cranial neuropathy, ophthalmoplegic migraine, headache, ophthalmoplegia, mydriasis, clinical case

For citation: Dozorova N.S., Kotov A.S., Mukhina E.V. Ophthalmoplegic cranial neuropathy: clinical case. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(1):54–6.

Введение

Офтальмоплегическая краниальная невропатия (ОКН) (устаревшее название — офтальмоплегическая мигрень) — неврологический синдром, характеризующийся повторными приступами пареза глазодвигательного нерва на фоне головной боли [1].

Этиология и патогенез данного синдрома не установлены. Есть предположения, что патология носит

демиелинизирующий характер, что подтверждается накоплением контрастного вещества зрительным нервом при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эффективностью кортикостероидов при лечении некоторых пациентов [5].

На стороне пораженного нерва наблюдаются птоз, мидриаз и глазодвигательные нарушения, которые самостоятельно восстанавливаются в течение

нескольких дней или недель, иногда с формированием резидуального неврологического дефицита [5].

Выделяют 2 варианта течения заболевания [3]: ОКН детского возраста, для которой характерны тяжелые головные боли, обратимый парез глазодвигательного нерва с развитием мидриаза и накоплением контрастного вещества по данным МРТ, и ОКН взрослых, при которой после внезапного усиления мигренозной головной боли развивается парез глазодвигательного и отводящего нервов, без мидриаза, с худшим (по сравнению с 1-м вариантом) восстановлением функций.

Согласно Международной классификации головных болей 3-го пересмотра, ОКН входит в группу «болевы краниальные невропатии и другие лицевые боли» [2]. Для постановки диагноза необходимо соблюдение 3 критериев [6]:

- не менее 2 эпизодов односторонней головной боли, сопровождающейся ипсилатеральным парезом одного, двух или всех глазодвигательных нервов;
- исключение патологии во внутриглазничной, параселлярной областях и в задней черепной ямке с помощью соответствующих дополнительных методов обследования;
- отсутствие данных, указывающих на другое заболевание.

Так как ОКН не имеет этиопатогенетической основы, характерной для типичной мигрени, назначение противомигренозной терапии в данном случае нецелесообразно [1]. Как было сказано выше, отмечается эффективность кортикостероидов при лечении ряда пациентов. Некоторые авторы считают, что для профилактики резидуальных явлений у пациентов с повторными приступами возможно применение β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов [4]. Для пациентов с персистирующим отклонением глазного яблока могут быть рассмотрены ботулинотерапия или хирургическая коррекция косоглазия [1].

Клинический случай

Пациент П., 11 лет, находился в педиатрическом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в декабре 2016 г. При поступлении ребенок предъявлял жалобы на острые интенсивные головные боли в лобной области длительностью от 1 ч до суток

с частотой около 2 раз в месяц. Данные боли купировались при приеме нестероидных противовоспалительных средств и прикладывании холодного компресса. Из анамнеза известно, что указанные жалобы стали беспокоить пациента с 4 лет после перенесенного сотрясения головного мозга. В 2014 г. на фоне головной боли впервые появилось опущение правого века, которое прошло через сутки. В октябре 2016 г. повторился птоз правого века, наблюдались двоение в глазах и ограничение движения правого глазного яблока вверх.

При проведении периметрии выявлено концентрическое сужение полей зрения на правом глазу.

При неврологическом осмотре отмечены птоз правого века, ограничение движения правого глазного яблока медиально и вверх, анизокория с расширением правого зрачка и снижением его прямой и содружественной реакции на свет (см. рисунок).

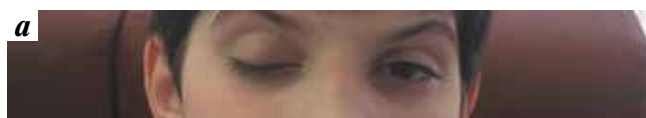
Рутинные лабораторные исследования патологии не выявили.

МРТ головного мозга: слабовыраженный экзофтальм справа; данных, указывающих на объемный процесс, тромбоз кавернозных синусов и очаговое поражение вещества головного мозга, в том числе зрительных нервов, не получено.

Дуплексное сканирование с цветным картированием брахиоцефальных артерий: симметричное повышение скоростей кровотока в сонных артериях (вероятно, обусловленное гиперкинетическим типом кровообращения), С-деформация под прямым углом левой позвоночной артерии в сегменте V2 на уровне C5–C6 с локальным нарушением гемодинамики.

Электроэнцефалография: легкие общемозговые изменения в виде нарушения зонального распределения. Снижена реакция на ритмическую фотостимуляцию. При гипервентиляции отмечена легкая дезорганизация корковой ритмики: регистрируются единичные острые волны в правой лобной, височной и теменной областях. По окончании гипервентиляции электроэнцефалограмма возвращается к исходному состоянию.

Электронейромиография на предмет нарушения нервно-мышечной передачи в системе лицевой нерв — круговая мышца глаза слева и справа: амплитуда М-ответов в норме, декремента амплитуд при низкочастотной стимуляции не получено, феномены «постактивационное облегчение» и «постактивационное истощение» отрицательные с 2 сторон. Полученные нейрофизиологические данные нетипичны для миастенической реакции.



Парез правого глазодвигательного нерва: а — птоз правого века; б — ограничение движения правого глазного яблока медиально
Paresis of the right oculomotor nerve: а — ptosis of the right eyelid; б — restriction of movement of the right eyeball medially

Консультация генетика: для исключения митохондриальной патологии (MELAS) рекомендована ДНК-диагностика мутации митохондриальной ДНК методом мультиплексной амплификации лигированных зондов.

На основании представленных данных анамнеза и инструментальных методов исследования, позволяющих исключить очаговое поражение головного мозга, поставлен диагноз «ОКН, синдром Толоса—Ханта».

На момент выписки из стационара функция глазодвигательного нерва полностью восстановилась. Пациенту рекомендованы контрольное дуплексное сканирование с цветным картированием брахиоцефальных артерий через 1,5–2,0 года, метаболическая и сосудистая терапия.

Обсуждение

Данному пациенту поставлен диагноз ОКН, так как в анамнезе отмечены более 2 эпизодов птоза века на фоне головных болей и методы нейровизуализации не выявили органических изменений вещества головного мозга и глазодвигательного нерва.

Поскольку ОКН не является разновидностью мигрени и не имеет с ней общих этиологии и патогенеза, единого стандарта лечения таких больных не существует. У нашего пациента ввиду относительно низкой

частоты приступов и удовлетворительного восстановления функций глазодвигательного нерва наиболее целесообразны динамическое наблюдение и назначение курсов метаболической терапии, показания к назначению кортикостероидов в настоящее время отсутствуют. При этом следует помнить, что офтальмоплегия может быть вызвана органической патологией, которая на данный момент по объективным причинам не выявляется на МРТ, поэтому необходимо проведение контрольных МРТ в динамике.

Заключение

ОКН является диагнозом исключения. Единых подходов к пониманию ее этиологии, патогенеза и, следовательно, к лечению и профилактике на сегодняшний день не существует. В дифференциальной диагностике ОКН с органическим поражением головного мозга или глазодвигательных нервов на первое место выходят методы нейровизуализации. Сама по себе данная патология не несет непосредственной угрозы для жизни, однако сказывается на ее качестве, поэтому при частых рецидивах, ограничивающих повседневную активность, необходима психологическая работа с пациентами с целью профилактики депрессии и абוזусной головной боли, вызванной бесконтрольным приемом анальгетиков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gelfand A.A., Gelfand J.M., Prabakhar P., Goadsby P.J. Ophthalmoplegic "migraine" or recurrent ophthalmoplegic cranial neuropathy: new cases and a systematic review. *J Child Neurol* 2012;27(6):759–66. PMID: 22241707. DOI: 10.1177/0883073811426502.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edn. (beta version). Cephalalgia 2013;33(9):629–808. PMID: 23771276. DOI: 10.1177/0333102413485658.
3. Lal V. Ophthalmoplegic migraine: past, present and future. *Neurol India* 2010;58(1):15–9. PMID: 20228457. DOI: 10.4103/0028-3886.60388.
4. Levin M., Ward T.N. Ophthalmoplegic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8(4):306–9. PMID: 15228891.
5. Shetty A., Khardanav S., Deshpande A. Ophthalmoplegic migraine with isolated third cranial nerve palsy in a known case of juvenile myoclonic epilepsy. *BMJ Case Rep* 2013;2:bcr2013201718. PMID: 24296772. DOI: 10.1136/bcr-2013-201718.
6. Wang Y., Wang X.H., Tian M.M. et al. Ophthalmoplegia starting with a headache circumscribed in a line-shaped area: a subtype of ophthalmoplegic migraine? *J Headache Pain* 2014;15:19. PMID: 24739597. DOI: 10.1186/1129-2377-15-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 06.09.2018. **Принята к публикации:** 10.02.2018

Article received: 06.09.2018. **Accepted for publication:** 10.02.2018

Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной с мутацией гена *POLG*, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай

О.С. Шилкина, Н.А. Шнайдер, И.П. Артюхов, П.В. Москалева, Ю.С. Панина

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

Контакты: Ольга Сергеевна Шилкина Olga.s.shilkina@mail.ru

Мутации гена *POLG* могут приводить к целому ряду клинических проявлений, в том числе к аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным митохондриальным заболеваниям. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий сложность дифференциальной диагностики *POLG*-ассоциированного заболевания и юношеской миоклонической эпилепсии. Показана важность проведения молекулярно-генетического исследования при атипичных чертах идиопатических генерализованных эпилепсий с целью своевременного назначения соответствующей терапии и минимизации развития нежелательных побочных реакций.

Ключевые слова: митохондриальные болезни, ген *POLG*, юношеская миоклоническая эпилепсия, дифференциальная диагностика, терапия

Для цитирования: Шилкина О.С., Шнайдер Н.А., Артюхов И.П. и др. Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной с мутацией гена *POLG*, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2018;13(1):57–63.

DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-57-63

PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MYOCLONUS-EPILEPSY ASSOCIATED WITH THE MUTATION OF THE *POLG* GENE AND JUVENILE MYOCLONIC EPILEPSY: A CLINICAL CASE

O.S. Shilkina, N.A. Shnyder, I.P. Artyukhov, P.V. Moskaleva, Yu.S. Panina

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Mutations of *POLG* gene can cause a variety of clinical manifestations, including autosomal recessive or autosomal dominant mitochondrial diseases. The article presents a clinical case demonstrating the difficulty of differential diagnosis of *POLG*-associated disease and juvenile myoclonic epilepsy. The case demonstrates the importance of molecular genetic diagnosis in idiopathic generalized epilepsy with atypical features for timely administration of appropriate therapy and minimize the development of adverse side reactions.

Key words: mitochondrial disease, *POLG* gene, juvenile myoclonic epilepsy, differential diagnosis, therapy

For citation: Shilkina O.S., Shnyder N.A., Artyukhov I.P. et al. Problems of differential diagnosis of myoclonus-epilepsy associated with the mutation of the *POLG* gene and juvenile myoclonic epilepsy: a clinical case. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(1):57–63.

Введение

Причинами развития митохондриальных болезней являются мутации в ядерных генах, влияющих на митохондриальную ДНК (мтДНК), или мутации в самой мтДНК. При этом мтДНК кодирует только 13 белковых субъединиц дыхательной цепи, 2 белковые субъединицы мтРНК и 22 митохондриальные транспортные РНК (тРНК), ядерный же геном кодирует более 90 % митохондриальных белков (рис. 1) [3, 15].

POLG — ядерный ген, кодирующий каталитическую субъединицу митохондриальной гамма-ДНК-полимеразы и имеющий важное значение для

репликации мтДНК (рис. 2). Мутации в данном гене были обнаружены менее 10 лет назад у больных прогрессирующей наружной офтальмоплегией, и с тех пор выяснилось, что они могут приводить к целому ряду клинических проявлений, в том числе к аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным митохондриальным заболеваниям [13].

Отсутствие признаков митохондриальной дисфункции при биопсии мышц не исключает заболеваний, связанных с мутациями в гене *POLG*, поскольку анализ мтДНК клинически пораженных тканей не всегда информативен. Важное значение

Число субъединиц / Number of subunits	Комплекс / Complex				
	I	II	III	IV	V
Субъединицы, кодируемые мтДНК / mtDNA subunits	7	—	1	3	2
Субъединицы, кодируемые яДНК / nDNA subunits	38	4	10	10	14

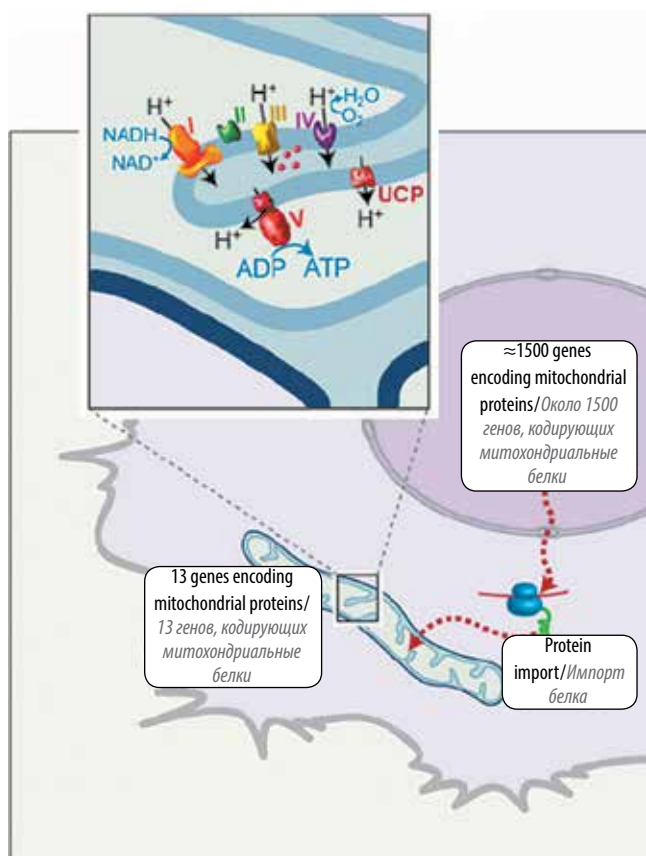


Рис. 1. Митохондриальный биогенез и процесс окислительного фосфорилирования. Белок митохондрий состоит из 13 субъединиц, кодируемых митохондриальными ДНК, которые синтезируются в органеллах. Остальные белки кодируются ядерными генами, производятся в цитозоле и импортируются в митохондрии. Процесс окислительного фосфорилирования на внутренней мембране обеспечивают комплексы I–IV, участвующие в передаче электронов и экспорте протонов в межмембранное пространство, тогда как комплекс V использует градиент протонов для генерации аденозинтрифосфата. Разобщающий белок использует поток протонов для получения энергии. Цитохром С (выделен красным) находится в межмембранном пространстве. Общее число субъединиц, кодируемых ядерной и митохондриальной ДНК (яДНК и мтДНК), показано для каждого из комплексов окислительного фосфорилирования [14]. ADP – аденозиндифосфат, ATP – аденозинтрифосфат, NAD^+ – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида (НАД), $NADH$ – восстановленная форма НАД, UCP – разобщающий белок

Fig. 1. Mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation. The mitochondrial protein consists of 13 subunits, encoded by mitochondrial DNA, which are synthesized in the organelles. The remaining proteins are encoded by nuclear genes, are produced in the cytosol and imported into mitochondria. The process of oxidative phosphorylation on the inner membrane is ensured by complexes I–IV, involved in electron transfer and proton export to the intermembrane space, whereas complex V uses the proton gradient to generate adenosine triphosphate. The uncoupling protein uses proton flow to generate energy. Cytochrome C (red) is located in the intermembrane space. The total number of subunits encoded by nuclear and mitochondrial DNA (nDNA and mtDNA) are shown for each of the oxidative phosphorylation complexes [14]. ADP – adenosine diphosphate, ATP – adenosine triphosphate, NAD^+ – oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide, $NADH$ – reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide, UCP – uncoupling protein

имеет молекулярный анализ гена *POLG* при подозрении на *POLG*-ассоциированные заболевания с целью их своевременной диагностики и назначения соответствующего лечения.

Представляем клинический случай сложности дифференциальной диагностики *POLG*-ассоциированного заболевания и юношеской миоклонической эпилепсии, демонстрирующий важность проведения молекулярно-генетического исследования при атипичных чертах идиопатических (по новой классификации эпилепсии от 2017 г. – генетических) генерализованных эпилепсий (ИГЭ) с целью своевременного назначения соответствующей терапии и минимизации развития нежелательных побочных реакций (НПР). Это важно, поскольку на ранней стадии заболевания при развитии у пациентов миоклонических приступов препаратами первой очереди выбора являются препараты вальпроевой кислоты [1], однако, согласно инструкции, назначение препаратов этой группы не рекомендовано пациентам с митохондриальной патологией, а наличие мутаций гена *POLG* указывается как противопоказание к применению препаратов вальпроевой кислоты в связи с риском нарастания тяжести заболевания и серьезных НПР [2, 5–7, 17].

Клинический случай

Пациент И., 8 лет. Родители пациента впервые обратились к неврологу-эпилептологу Неврологического центра университетской клиники (НЦ УК) в марте 2017 г. с жалобами на негрубую задержку речевого развития с младшего детского возраста, сниженный психический темп (ребенку требовалось больше времени для понимания задач по математике, освоения русского языка по сравнению со сверстниками) при сохранной социализации в школе и дома (ребенок доброжелательный, воспитанный, достаточно легко находит общий язык со сверстниками и взрослыми, стремится к общению). Также родители описывали приступы внезапных залповых, с тенденцией к серийному течению, вздрагиваний верхних конечностей, особенно в утренние часы, иногда с отбрасыванием предметов из рук, вздрагиваний ног с нарушением постурального тонуса и падениями, короткие эпизоды (до 5–10 с) отключения сознания (замирания) с прекращением начатого действия и речи, дрожание пальцев кистей. На фоне введения вальпроата (депакин хроносфера) и наращивания его дозы до 600 мг/сут с августа 2016 г. у пациента отмечено учащение миоклонических приступов и абсансов с присоединением тремора покоя в верхних конечностях, умеренно выраженное усугубление замедления темпа психического развития и отрицательной динамики по данным видеоэнцефалографического мониторинга бодрствования и сна в виде нарастания индекса эпилептиформной активности.

Из анамнеза: наследственность по эпилепсии и нейродегенеративным заболеваниям уточнить

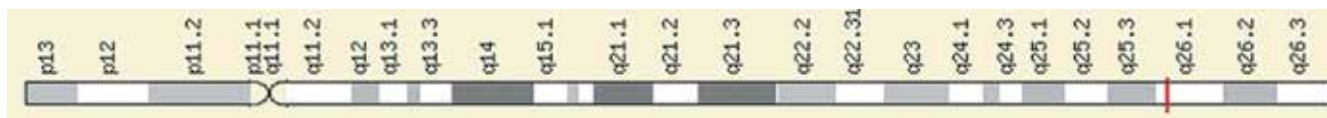


Рис. 2. Локализация гена *POLG* (указана красным) на длинном плече 15-й хромосомы [9]

Fig. 2. The *POLG* gene (red) is located on the long arm of chromosome 15 [9]

не представляется возможным, так как ребенок выведен из семьи в возрасте 1 год 9 мес и воспитывается в новой семье с 2 лет 11 мес. Наблюдался с диагнозом задержки психоречевого развития. К 3 годам диагноз изменен на задержку речевого развития, но в дальнейшем речевое развитие нормализовалось. Ребенок стал посещать детский сад с 3 лет, замечаний со стороны педагогов не было. В возрасте 6,0–6,5 года отмечен дебют миоклоний верхних конечностей, которые были редкими, на них обращал внимание лишь сам мальчик (с его слов). При присоединении миоклоний в ногах отмечались редкие одиночные падения на фоне сохранного сознания, обычно при ходьбе, со средней частотой до 1–2 раз в месяц. Пациент не обследовался.

Летом 2014 г. мать пациента акцентировала свое внимание на его необычных падениях, но электроэнцефалографию (ЭЭГ) ребенку не проводили. В апреле 2015 г. на фоне острой респираторной вирусной инфекции у пациента впервые развились серийные миоклонии в ногах с повторными внезапными падениями, в связи с чем мать ребенка обратилась на консультацию к неврологу в частную клинику (выписка не предоставлена), который впервые выставил предположительный диагноз ИГЭ и обратил внимание матери на наличие абсансов у ребенка во время консультативного приема. Пациент направлен на ЭЭГ, которая проведена в состоянии бодрствования; выявлены паттерны «пик–медленная волна», «полипик–медленная волна» высокой амплитуды и частоты, характерные для типичных и миоклонических абсансов, зарегистрированы фотосенситивные стимулзависимые пароксизмы при ритмической фотостимуляции. Ребенок повторно осмотрен детским неврологом-эпилептологом, установлен диагноз идиопатической затылочной эпилепсии с поздним дебютом (форма Гасто), назначен вальпроат (депакин хроносфера) с титрацией дозы до 400 мг/сут. На фоне приема препарата миоклонии в ногах были купированы, но абсансы сохранялись, хотя стали реже, отмечена положительная динамика на ЭЭГ. С августа 2016 г. доза вальпроата была увеличена до 600 мг/сут (350 мг утром + 250 мг вечером), после чего (с сентября) состояние пациента резко ухудшилось, отмечены учащение абсансов с еженедельных до ежедневных, учащение миоклонических приступов, особенно в верхних конечностях, с тенденцией к серийному течению в утренние часы, сохранение одиночных миоклоний в дневное и вечернее время. ЭЭГ-мониторинг продемонстрировал отрицательную динамику в виде увеличения индекса и амплитуды (с 250–300 до 500 мкВ) разрядов

эпилептиформной активности, в том числе во время сна.

Ребенок повторно проконсультирован детским неврологом-эпилептологом, рекомендовано продолжить прием депакина со снижением дозы до 500 мг/сут (250 мг утром + 250 мг вечером). Дополнительно назначен 2-й антиэпилептический препарат — леветирацетам (кеппра) в дозе 500 мг/сут: 250 мг утром + 250 мг вечером. Проводились курсы терапии ноотропными препаратами (глиатилин, акатинол) и магне-В6. На фоне политерапии ответ на лечение не был получен. Пациент повторно проконсультирован у детского невролога в феврале 2017 г., рекомендовано продолжить прием депакина хроносфера в прежней дозе 500 мг/сут, а дозу кеппры увеличить до 750 мг/сут (250 мг утром + 500 мг вечером) без контроля уровня леветирацетама в крови. НПР не описаны, извещение о НПР не заполнено.

В связи с вышеизложенным мать пациента обратилась на экспертную консультацию к неврологу-эпилептологу НЦ УК с целью оценки безопасности наращивания дозы антиэпилептических препаратов и уточнения клинического диагноза.

При осмотре: состояние по соматическому статусу удовлетворительное, пациент в ясном сознании, ориентирован, критичен, речь фразовая. Менингеальных симптомов нет. Ребенок активно стремится к общению со взрослыми, иногда привлекает к себе внимание, но на замечания матери и врача реагирует адекватно. Негрубо повышен уровень ситуативной тревожности, мальчик боится осмотра врача, но в дальнейшем не проявляет негативных реакций, старается наиболее правильно выполнять диагностические пробы. Черепно-мозговые нервы без нарушений. Двигательная сфера: мышечный тонус повышен в нижних конечностях по спастическому типу умеренно, отмечаются затруднения при подпрыгивании на одном месте и по прямой, с неустойчивостью, отклонением траектории в стороны, но без падений. Мышечный тонус в руках в пределах нормы. Рефлексы с верхних конечностей умеренной выраженности, но быстро затухают при повторном исследовании; сухожильные рефлексы с нижних конечностей (ахилловы и коленные рефлексы) не вызываются с обеих сторон. Клонус отсутствует. Мышечная сила в проксимальных и дистальных отделах мышц верхних и нижних конечностей в пределах нормы. В позе Ромберга неустойчив, покачивается, при отклонении зрения покачивание нарастает, тело отклоняется в стороны; ребенок более уверенно стоит на широкой основе с несколько расставленными ногами. Стойка на носках возможна,

но отмечается покачивание, стойка на пятках затруднена с риском падения. Выявляется тремор (интенционный и кинезиогенный) обеих кистей, нарастающий при волнении и отключении контроля зрения. Пальцевую пробу выполняет с легкой дисметрией с обеих сторон, пяточно-коленную пробу выполняет без явных нарушений, но медленно. Отмечены кинезиогенные миоклонии в верхних конечностях на фоне сохранного сознания, умеренной амплитуды, спровоцированные исследованием мышечной силы. Расстройств чувствительности и тазовых нарушений не выявлено.

Выставлен предварительный диагноз юношеской миоклонической эпилепсии (синдрома Янца), проведена дифференциальная диагностика с болезнью Унферрихта—Лундборга с аутосомно-рецессивным типом наследования (стимулзависимый миоклонус, эпилепсия и неврологический дефицит с атаксией и негрубым нижним спастическим парезом), рекомендовано проведение ДНК-диагностики с использованием панели «Наследственные эпилепсии» (дифференциальная диагностика с болезнью Унферрихта—Лундборга и другими прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями). Кроме того, рекомендовано определение фармакокинетического и фармакогенетического профилей пациента с целью дальнейшей коррекции антиэпилептической терапии. Суточная доза депакина

хроносфера уменьшена до 450 мг/сут в связи вальпроат-индуцированными НПР, извещение о НПР заполнено клиническим фармакологом НЦ УК, продолжен прием кептры в дозе 500 мг/сут. При повторном обращении через 1 мес отмечено улучшение состояния пациента: уменьшились частота залповых миоклоний (но без их полной редукции), выраженность тремора пальцев (но без полной редукции), продолжительность абсансов (за последнюю неделю мать не замечала их у ребенка). Низкий профиль переносимости препарата вальпроевой кислоты, предполагалось, был обусловлен индивидуальным фармакогенетическим профилем (по данным ДНК-диагностики выявлено гетерозиготное носительство полиморфизма с. IVS A734C (–163 C>A) гена CYP1A2, кодирующего изофермент 1A2 цитохрома P450 печени).

С целью исключения митохондриальной нейродегенеративной патологии проведено молекулярно-генетическое исследование, выявившее и подтвердившее аутосомно-рецессивное заболевание — митохондриальный синдром спинocerebellарной атаксии с эпилепсией: пациент — компаунд-гетерозиготный носитель мутаций с. 3286 C>T (генотип G/A) в 21-м экзоне и с. 2243 G>C (генотип C/G) в 13-м экзоне гена POLG на хромосоме 15q, что объясняет выявленный у него клинический фенотип и развитие НПР на фоне приема депакина хроносфера. В связи с тем,

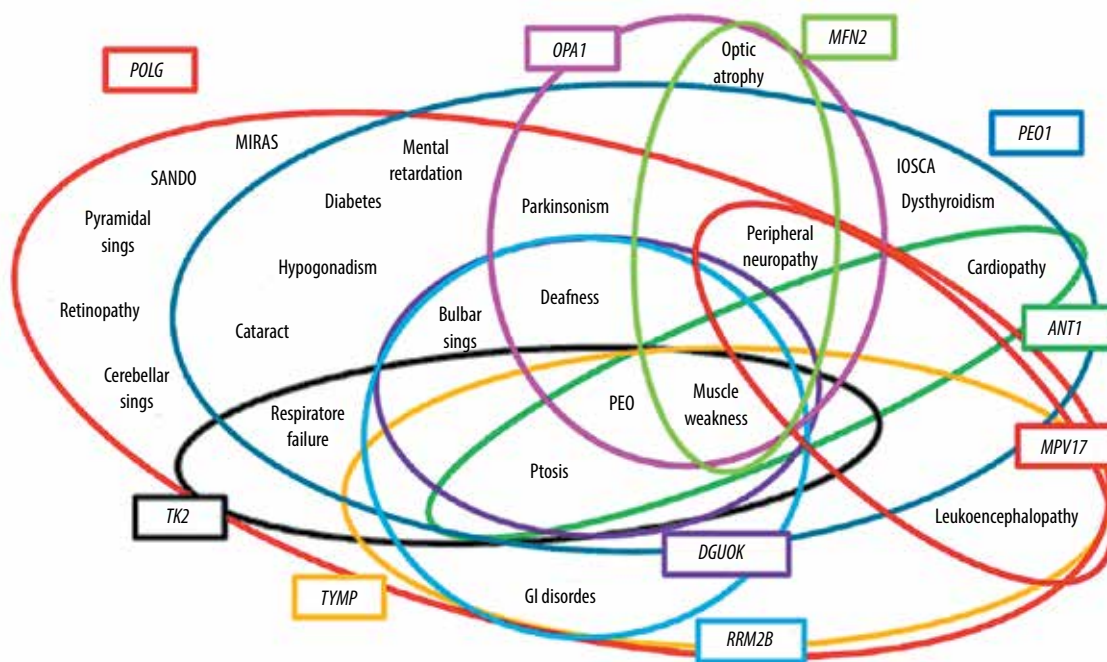


Рис. 3. Клинические фенотипы, связанные с мутациями ядерных генов, участвующих в поддержании митохондриальной ДНК: прогрессирующая наружная офтальмоплегия (progressive external ophthalmoplegia, PEO), митохондриальный рецессивный синдром атаксии (mitochondrial recessive ataxia syndrome, MIRAS), спинocerebellарная атаксия с ранним дебютом (infantile-onset spinocerebellar ataxia, IOSCA), сенсорная атактическая невропатия, дизартрия и офтальмопарез (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis, SANDO), пирамидные знаки (pyramidal signs), ретинопатия (retinopathy), мозжечковые знаки (cerebellar signs), нарушение дыхания (respiratory failure), катаракта (cataract), гипогонадизм (hypogonadism), диабет (diabetes), умственная отсталость (mental retardation), паркинсонизм (parkinsonism), бульбарный синдром (bulbar signs), глухота (deafness), птоз (ptosis), желудочно-кишечные расстройства (GI disorders), мышечная слабость (muscle weakness), атрофия зрительного нерва (optic atrophy), периферическая невропатия (peripheral neuropathy), дистиреоидизм (dysthyroidism), кардиопатия (cardiorathy), лейкоэнцефалопатия (leukoencephalopathy) [4]

Fig. 3. Clinical phenotypes associated with mutations of nuclear genes involved in mitochondrial DNA maintenance [4]

Клинические проявления у пациентов с мутациями гена POLG [10]

Clinical manifestations in patients with mutations in the POLG gene [10]

Система System	Проявления Manifestations
Психическая сфера Mental health	Депрессия, психоз, деменция Depression, psychosis, dementia
Эпилептические приступы Epileptic seizures	Миоклонии (часто наблюдаются у детей и у взрослых с атаксией), фокальные моторные приступы, генерализованные приступы, эпилептический статус Myoclonic seizures (often observed in children and adults with ataxia), focal motor seizures, generalized seizures, and status epilepticus
Экстрапирамидная система Extrapyramidal system	Паркинсонизм (чувствительный к приему леводопы), хорей Parkinsonism (sensitive to levodopa), chorea
Мозжечок Cerebellum	Атаксия Ataxia
Сосуды головного мозга Cerebral vessels	Мигрень (может предшествовать остальным проявлениям за многие годы), инсультподобные эпизоды (обычно асимптомные у детей; диагностируются при нейровизуализации) Migraine (may precede other manifestations for years), stroke-like episodes (usually asymptomatic in children; diagnosed by neuroimaging)
Чувствительная сфера Sensory system	Нейросенсорные нарушения, ретинопатия, катаракта Neurosensory disorders, retinopathy, cataract
Мышечная система Muscular system	Птоз и наружная офтальмоплегия (также возможен изолированный птоз), проксимальная миопатия, отсутствие толерантности к нагрузкам Ptosis and external ophthalmoplegia (isolated ptosis is also possible), proximal myopathy, reduced exercise tolerance
Периферические нервы Peripheral nerves	Сенсорная невропатия/ганглиопатия, аксональная сенсомоторная невропатия Sensory neuropathy/gangliopathy, axonal sensorimotor neuropathy
Эндокринная система Endocrine system	Диабет, первичная недостаточность яичников, первичная недостаточность яичек Diabetes, primary ovarian insufficiency, primary testicular insufficiency
Желудочно-кишечная система Gastrointestinal system	Гепатит (спонтанный или спровоцированный приемом препаратов вальпроевой кислоты у детей, а также у взрослых с атаксией), нарушения моторики желудочно-кишечного тракта Hepatitis (spontaneous or induced by valproic acid in children and adults with ataxia), motor disorders of the gastrointestinal tract
Сердечно-сосудистая система Cardiovascular system	Кардиомиопатия Cardiomyopathy

что препараты вальпроевой кислоты не рекомендовано применять при митохондриальных заболеваниях, выполнена коррекция антиэпилептической терапии в виде постепенной отмены депакина хроно. Однако на фоне монотерапии кепрой у ребенка отмечено значительное увеличение частоты абсансов (до 30 в сутки), заметно усугубляющее его состояние и социальную адаптацию, что потребовало дальнейшей корректировки схемы лечения с выбором в качестве альтернативного препарата этосуксимида (суксилеп) в капсулах по 250 мг с постепенной титрацией дозы и оценкой переносимости терапии.

Обсуждение

Митохондриальные болезни характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом в виде различной степени тяжести заболевания и вовлеченности

органов, различного возраста дебюта. Разные комбинации клинических проявлений являются следствием генетической гетерогенности, что приводит к формированию трудноразличимых фенотипов (см. таблицу и рис. 3).

Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в гене *POLG* приводят к развитию синдрома сенсорной атаксической невропатии, дизартрии и офтальмопареза (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis, SANDO), рецессивные мутации могут являться причиной аутосомно-рецессивной прогрессирующей наружной офтальмоплегии со сходной клинической симптоматикой. SANDO — системное заболевание, характеризующееся развитием (чаще у взрослых) сенсорной атаксической невропатии, дизартрии и офтальмопареза в результате

митохондриальной дисфункции за счет истощения мтДНК в скелетных мышцах и периферической нервной ткани [8]. Фенотип SANDO широко варьирует даже в пределах одной семьи и может включать миопатию, эпилептические приступы, потерю слуха, но общая клиническая особенность синдрома — сенсорная атаксия [12].

Спиноцеребеллярная атаксия с эпилепсией — подобное заболевание, с более высокой частотой мигрени и эпилептических приступов [18], причем эпилепсия часто становится первым клиническим проявлением заболевания. Эпилептические приступы нередко резистентны к антиэпилептической терапии, высока частота развития эпилептического статуса. По данным С. Tzoulis и соавт., смертельный исход вследствие развития эпилептического статуса отмечен у 9 из 22 пациентов с мутациями гена *POLG* [16].

Таким образом, синдромы, вызываемые мутациями в гене *POLG*, часто имеют сходные клинические фенотипы, что затрудняет их диагностику. В приведенном клиническом случае ребенку на основании типичных возраста дебюта (6 лет), клинической картины (миоклоний и абсансов) и ЭЭГ-данных (генерализованной пик/полипик-волновой активности) был выставлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии и назначен антиэпилептический препарат первой очереди выбора при данной форме эпилепсии — вальпроат натрия. Однако в связи с нетипичным развитием заболевания на фоне приема данного препарата был проведен дифференциальный диагноз с прогрессирующими миоклонус-эпилепсиями, и выявлено компаунд-гетерозиготное носительство мутации в гене *POLG*.

К сожалению, лечение заболеваний, связанных с мутациями гена *POLG*, ограничивается уходом и симптоматической терапией. В лечении эпилептических приступов при *POLG*-ассоциированных синдромах или при их высокой вероятности следует избегать назначения препаратов вальпроевой кислоты из-за их гепатотоксичности, риска аггравации приступов и нарастания тяжести энцефалопатии. По данным многих исследований, прием препаратов вальпроевой кислоты у больных с мутациями гена *POLG* был ассоциирован с печеночной недостаточностью [11, 12, 16]. В связи с ограничением методов лечения таких больных важно использовать данные фундаментальных исследований для понимания патогенетических процессов, которые могут подавить молекулярный фенотип, связанный с мутациями гена *POLG*. В частности, большие надежды подает терапия, направленная на окислительный стресс: проводятся клинические исследования с использованием антиоксидантов, способных блокировать свободные радикалы и тем самым предотвращать окислительное повреждение, вызванное дисфункцией митохондрий. Ожидается, что эти исследования в будущем могут иметь огромную терапевтическую ценность.

Заключение

Представленный нами клинический случай демонстрирует важность более широкого применения в повседневной клинической практике современных методов ДНК-диагностики с целью повышения эффективности и переносимости терапии эпилепсии у детей.

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, diagnostics, and therapy. Moscow: Art-Bizness-Tsenter, 2000. 319 p. (In Russ.)].
2. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В. и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. Сибирское медицинское обозрение 2017;(103):17–25. [Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V. et al. Biological markers for evaluating efficacy and safety of antiepileptic drugs: pharmacogenetics and pharmacokinetics. Siberian Medical Review 2017;(103):17–25. (In Russ.)].
3. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: Медпрактика-М, 2011. 288 с. [Sukhorukov V.S. Some aspects of mitochondrial pathology. Moscow: Medpraktika-M, 2011. 288 p. (In Russ.)].
4. Ahmed N., Ronchi D., Comi G.P. Genes and pathways involved in adult onset disorders featuring muscle mitochondrial DNA instability. Int J Mol Sci 2015;16(8):18054–76. DOI: 10.3390/ijms160818054. PMID: 26251896.
5. Bicknese A.R., May W., Hickey W.F. et al. Early childhood hepatocerebral degeneration misdiagnosed as valproate hepatotoxicity. Ann Neurol 1992;32(6):767–75. DOI: 10.1002/ana.410320610. PMID: 1471867.
6. Cohen B.H., Naviaux R.K. The clinical diagnosis of *POLG* disease and other mitochondrial DNA depletion disorders. Methods 2010;51(4):364–73. DOI: 10.1016/j.ymeth.2010.05.008. PMID: 20558295.
7. Engelsen B.A., Tzoulis C., Karlsen B. et al. *POLG1* mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. Brain 2008;131(Pt 1):818–28. DOI: 10.1093/brain/awn007. PMID: 18238797.
8. Fadig R., Russell J.A., Védanarayanan V.V. et al. Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. Neurology 1997;49(1):239–45. PMID: 9222196.
9. GeneCards®: The Human Gene Database. Available at: <https://www.genecards.org>.
10. Hudson G., Chinnery P.F. Mitochondrial DNA polymerase-gamma and human disease. Hum Mol Genet 2006;15 Spec No. 2: R244–52. DOI: 10.1093/hmg/ddl233. PMID: 16987890.
11. Kollberg G., Moslemi A.R., Darin N. et al. *POLG1* mutations associated with progressive

- encephalopathy in childhood. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65(8):758–68. DOI: 10.1097/01.jnen.0000229987.17548.6e. PMID: 16896309.
12. Milone M., Massie R. Polymerase gamma 1 mutations: clinical correlations. *Neurologist* 2010;16(2):84–91. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3181c78a89. PMID: 20220442.
13. Online Mendelian Inheritance in Man® — an online catalog of human genes and genetic disorders. Available at: <http://omim.org>.
14. Ryan M.T., Hoogenraad N.J. Mitochondrial-nuclear communications. *Annu Rev Biochem* 2007;(76):701–22. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.052305.091720. PMID: 17227225.
15. Sarnat H.B., Menkes J.H. Mitochondrial encephalomyopathies. Ch. 2. In: *Child Neurology*. Eds.: J.H. Menkes, H.B. Sarnat, B.L. Maria. 7th edn. Philadelphia—Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2006. Pp.143–161.
16. Tzoulis C., Engelsens B.A., Telstad W. et al. The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S *POLG* mutations: a study of 26 cases. *Brain* 2006;129(Pt 7):1685–92. DOI: 10.1093/brain/awl097. PMID: 16638794.
17. Vries M.C., Rodenburg R.J., Morava E. et al. Multiple oxidative phosphorylation deficiencies in severe childhood multi-system disorders due to polymerase gamma (*POLG1*) mutations. *Eur J Pediatr* 2007;166(3):229–34. DOI: 10.1007/s00431-006-0234-9. PMID: 16957900.
18. Winterthun S., Ferrari G., He L. et al. Autosomal recessive mitochondrial ataxic syndrome due to mitochondrial polymerase-gamma mutations. *Neurology* 2005;64(7):1204–8. DOI: 10.1212/01.WNL.0000156516.77696.5A. PMID: 15824347.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 25.01.2018. **Принята к публикации:** 21.02.2018

Article received: 25.01.2018. **Accepted for publication:** 21.02.2018

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» № 4/2017, стр. 76:

- | | | | |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1-й вопрос — ответ 4; | 3-й вопрос — ответ 1; | 5-й вопрос — ответ 3; | 7-й вопрос — ответ 7. |
| 2-й вопрос — ответ 6; | 4-й вопрос — ответ 2; | 6-й вопрос — ответ 2; | |

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. Мутации в гене *POLG1* могут стать причиной следующих заболеваний:

1. Синдром сенсорной атаксической невропатии, дизартрии и офтальмопареза.
2. Аутосомно-рецессивная прогрессирующая наружная офтальмоплегия.
3. Спинаocerebellарная атаксия с эпилепсией.
4. Синдром Альперса.
5. Все перечисленные заболевания.

II. Какие симптомы могут возникать у пациентов с мутациями в гене *POLG1*?

1. Атаксия.
2. Офтальмоплегия.
3. Эпилепсия.
4. Невропатия.
5. Мигрень.
6. Инсультподобные эпизоды.
7. Все перечисленные симптомы.
8. Ни один из перечисленных симптомов.

III. Каковы основные причины инсульта у взрослых и пожилых пациентов?

1. Артериальная гипертензия.
2. Атеросклероз церебральных сосудов.
3. Артериовенозные мальформации.
4. Коагулопатии.
5. Тромбофилия.
6. Верны 1 и 2.
7. Верны 3–5.

IV. Каковы основные причины инсульта у детей?

1. Артериальная гипертензия.
2. Атеросклероз церебральных сосудов.
3. Артериовенозные мальформации.
4. Коагулопатии.
5. Тромбофилия.
6. Верны 1 и 2.
7. Верны 3–5.

V. Каковы основные симптомы офтальмоплегической краниальной невропатии?

1. Головная боль.
2. Птоз.
3. Мидриаз.
4. Глазодвигательные нарушения.
5. Все перечисленные симптомы.
6. Все перечисленные, кроме 1.

VI. Диагностические критерии офтальмоплегической краниальной невропатии по Международной классификации головных болей 3-го пересмотра включают:

1. Не менее 2 эпизодов односторонней головной боли, сопровождающейся ипсилатеральным парезом одного, двух или всех глазодвигательных нервов.
2. Отсутствие патологии во внутриглазничной, параселлярной областях и в задней черепной ямке по данным соответствующих дополнительных методов обследования.
3. Отсутствие данных, указывающих на другое заболевание.
4. Все перечисленное верно.

