

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

*Идиопатическая ходьба на пальцах
стоп в детском возрасте*

*Клинико-электроэнцефалографическая
характеристика нейродегенерации
с накоплением железа в мозге
5-го типа*

*Формирование фенотипа «эпилепсия–
аутизм» в детском возрасте*

*Синдром эпилепсии, связанный
с фебрильной инфекцией (FIRES):
отдаленные последствия*

ТОМ 15

№

1

2 0 2 0



<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

www.rjcn.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 15
№ 1
2 0 2 0

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. Монсеева

Редактор А.В. Лукина
Корректор М.А. Андросова
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка О.В. Гончарук

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

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий

и массовых коммуникаций
ПИ № ФС 77-22926
от 12 января 2006 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Русский журнал детской
неврологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена
точка зрения авторов,
которая может не совпадать
с мнением редакции.

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

Русский журнал
детской неврологии.
2020. Том 15. № 1. 1–68.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 88083

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 2000 экз.

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)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Белоусова Елена Дмитриевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии 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 последилового 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 leading peer-reviewed scientific periodicals recommended to publish the basic research results of candidate's and doctor's theses.

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

RUSSIAN JOURNAL of CHILD NEUROLOGY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

www.rjcn.ru

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

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

FOUNDED IN 2006

VOL. 15
N^o 1
2020

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. Pylaeva
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 O.V. Goncharuk

Subscription & Distribution Service:

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

Project Manager

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

The journal was registered at the Federal
Service for Surveillance of Communications,

Information Technologies and Mass
Media (PI No. FS 77-22926 dated
12 January 2006).

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

The editorial board is not responsible
for advertising content.

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

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

Russkiy Zhurnal Detskoy
Nevrologii.
2020. Volume 15. № 1. 1–68.

© PH "ABV-Press", 2019

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mediacolor LLC
2000 copies

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

Alikhanov Alikhan A., MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiologic Diagnostics of the Russian Pediatric Clinical Hospital of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Belopasov Vladimir V., MD, PhD, Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of the Department of Nervous Diseases of the State Budgetary Institution of Higher Education Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Member of the Scientific Board in Neurology of the Russian Academy of Sciences and Ministry of Health of Russia, Chief Neurologist of the Southern Federal District (Astrakhan, Russia)

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

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

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

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

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

- С.А. Мальмберг*
Идиопатическая ходьба на пальцах стоп в детском возрасте 8
- А.И. Кудлач, Д.А. Кот, Л.В. Шалькевич*
Формирование фенотипа «эпилепсия—аутизм» в детском возрасте 18
- В.Е. Китаева, А.С. Котов*
Серия пациентов с фебрильным эпилептическим статусом: клинические проявления
и долгосрочный катамнез 28

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- А.В. Дробитова, А.Ю. Карась, Н.В. Маслова, К.Ю. Мухин*
Синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией: отдаленные последствия
(собственный опыт наблюдения) 40
- Н.Ю. Перунова, М.Ю. Бобылова, Т.М. Прыгунова*
Клинико-электроэнцефалографическая характеристика нейродегенерации
с накоплением железа в мозге 5-го типа у детей на примере 5 случаев 47

ИСТОРИЯ НЕВРОЛОГИИ

- К.Б. Манышева, С.Б. Манышев*
Из истории создания кафедры нервных болезней Дагестанского медицинского института 62

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 68

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

- S.A. Malmberg*
Idiopathic toe-walking in childhood. 8
- A.I. Kudlatch, D.A. Kot, L.V. Shalkevich*
Formation of the phenotype “epilepsy–autism” in childhood 18
- V.E. Kitaeva, A.S. Kotov*
Series of patients with febrile status epilepticus: clinical manifestations and long-term follow-up 28

CLINICAL CASE

- A.V. Drobitova, A.Yu. Karas, N.V. Maslova, K.Yu. Mukhin*
Febrile infection-related epilepsy syndrome: long-term consequences
(own observations) 40
- N.Yu. Perunova, M.Yu. Bobylova, T.M. Prygunova*
Clinical and electroencephalographic characteristics of neurodegeneration
with brain iron accumulation type 5 in children on the example of 5 cases 47

HISTORY OF NEUROLOGY

- K.B. Manyшева, S.B. Manyшев*
History of creation of the Department of Nervous System Diseases in Dagestan Medical Institute 62

- INFORMATION FOR AUTORS** 68

Идиопатическая ходьба на пальцах стоп в детском возрасте

С.А. Мальмберг

Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования
Федерального научно-клинического центра Федерального медико-биологического агентства России;

Россия, 125371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства России»;
Россия, 115409 Москва, ул. Москворечье, 20

Контакты: Сергей Александрович Мальмберг sergej.malmberg@gmail.com

Введение. Идиопатическая ходьба на пальцах стоп (ИХП) в детском возрасте является доброкачественным возрастзависимым расстройством нормальной формулы ходьбы.

Цель работы — неврологический, катamnестический и электронейромиографический анализ пациентов с ИХП.

Материалы и методы. Исследуемую группу составили 59 пациентов в возрасте от 1 года 4 мес до 15 лет (средний возраст $6,10 \pm 3,54$ года) с преобладанием лиц мужского пола (76 %) и дебютом нарушений в возрасте до 4 лет в 83 % случаев, нормальным анамнезом и отсутствием признаков органического неврологического дефицита.

Результаты и выводы. При проведении дифференциальной диагностики были исключены детский церебральный паралич, спастическая параплегия, периферические невропатии, миопатии и другие заболевания как возможные причины ИХП. Выявлена высокая распространенность коморбидных расстройств невротического спектра у пациентов с ИХП, что определило целесообразность транквилизирующей и анксиолитической терапии в 50 % случаев. Электронейромиография не выявила патологии периферического нейромоторного аппарата. Катamnестическое наблюдение в течение 2–6 лет показало полный спонтанный регресс нарушений рисунка ходьбы в 84,8 % случаев к 7–8 годам жизни. Формирование контрактур голеностопных суставов у 5 пациентов требовало оперативной коррекции. Обсуждены вопросы лечебной тактики (гипсование, ортезирование стоп, ботулинотерапия, физиолечение). Подтверждено отсутствие доказательного эффекта данных лечебных мероприятий.

Ключевые слова: идиопатическая ходьба на пальцах стоп у детей, дифференциальный диагноз, лечение, ботулинотерапия, контрактуры в голеностопных суставах

Для цитирования: Мальмберг С.А. Идиопатическая ходьба на пальцах стоп в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):8–17.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-8-17



IDIOPATHIC TOE-WALKING IN CHILDHOOD

S.A. Malmberg

Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Academy of Postgraduate Education, Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia;

Central Children's Clinical Hospital, Federal Medical and Biological Agency of Russia; 20 Moskvorechye St., Moscow 115409, Russia

Background. Idiopathic toe walking (ITW) in childhood is a benign age-dependent disorder of the normal walking formula.

Objective: neurological, catamnestic and electromyographic analysis of patients with ITW.

Materials and methods. The study group consisted of 59 patients aged 1 year 4 months to 15 years (mean age is 6.10 ± 3.54 years) with a predominance of males (76 %) and the onset of violations in the age of 4 years in 83 % of cases, a normal history and the absence of signs of organic neurological deficiency.

Results and conclusions. As a result of differential diagnosis cerebral palsy, spastic paraplegia, peripheral neuropathy, myopathy and other diseases as possible causes of ITW were excluded. A high proportion of comorbid disorders of the neurotic spectrum in patients with ITW was determined, so tranquilizing and anxiolytic therapy was indicated in half of the patients. Electromyography doesn't revealed pathology of peripheral neuromotor apparatus. Follow-up monitoring for 2–6 years, showed complete spontaneous regression of violations of the pattern of the walk at 84.8 % of the patients of 7–8 years of life. The formation of contractures of the ankle joint in 5 patients required operative correction. The issues of therapeutic tactics (gypsuming, orthosis of feet, botulinum toxin therapy, physiotherapy) were discussed. The absence of evidence-based effect of therapeutic measures is confirmed.

Key words: idiopathic toe-walking in childhood, differential diagnosis, treatment, botulinum toxin therapy, contractures in the ankle joint

For citation: Malmberg S.A. Idiopathic toe-walking in childhood. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(1):8–17. (In Russ.).

Введение

Идиопатическая, или привычная, ходьба на пальцах стоп (ИХП) в детском возрасте является распространенным расстройством нормальной формулы ходьбы, в основе которого лежит, как правило, транзиторная билатеральная ходьба с опорой только на передние отделы стопы и пальцы при недостаточности опорной функции пяточной кости [6, 7, 15, 19]. В англоязычной литературе ИХП соответствуют термины “idiopathic toe-walking” и “habitual toe-walking”. Точные данные о распространенности ИХП у детей в российской популяции неизвестны. Однако практический опыт показывает, что данные нарушения биомеханики ходьбы среди детей, особенно младшей возрастной группы и дошкольного возраста, представлены достаточно широко и не являются клинической редкостью. Несмотря на это, в отечественной неврологической литературе и руководствах, посвященных вопросам неврологии детского возраста, подобные нарушения не рассматриваются, а число медицинских публикаций по данной теме в русскоязычных изданиях ничтожно мало. Сталкиваясь с подобными пациентами, неврологу, ортопеду и смежным специалистам приходится решать целый комплекс важных диагностических вопросов. Они касаются исключения какого-либо нервно-мышечного заболевания, спастической формы детского церебрального паралича (ДЦП), наследственной спастической параплегии, фокальной дистонии с вовлечением мышц стопы, врожденной контрактуры трехглавой мышцы голени, приводящей к укорочению ахилловых сухожилий. Дети с ИХП — частый контингент нейрофизиологов для проведения электронейромиографии (ЭМГ) с целью исключения функциональных нарушений со стороны структур периферического нейромоторного аппарата. Таким образом, ИХП представляет определенные трудности для диагностики и, по сути, является диагнозом исключения [12, 28]. Диагностический поиск осложняется отсутствием общепринятой дефиниции данного симптомокомплекса среди российских специалистов. Как наиболее близкая ИХП позиция в Международной классификации болезней 10-го пересмотра может рассматриваться рубрика R.26.8 «Другие и неуточненные нарушения походки и подвижности». Важными с практической точки зрения представляются ответы на следующие вопросы:

1. Какова этиология и коморбидность при ИХП?
2. Является ли ИХП самостоятельным заболеванием или доброкачественным, возрастзависимым расстройством?
3. Целесообразно ли проведение какого-либо консервативного лечения?
4. Подвергается ли ИХП спонтанному регрессу с полным восстановлением нормальной формулы ходьбы?

5. Каков прогноз данного нарушения и не может ли ИХП приводить к вторичным органическим изменениям с поражением мышечного, сухожильного и связочного аппарата стопы?

Целью данного исследования является клиникатамнестический и электронейромиографический анализ группы детей с ИХП, находящихся под нашим наблюдением в течение последних 6 лет.

Материалы и методы

Анализируемую когорту составили 59 пациентов в возрасте от 1 года 4 мес до 15 лет (средний возраст $6,10 \pm 3,54$ года) с существенным гендерным преобладанием лиц мужского пола ($n = 45$ (76 %)), которые наблюдались в амбулаторном режиме в ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница Федерального медико-биологического агентства России». Критериями включения в исследуемую группу были:

- рисунок ходьбы с опорой на переднюю часть стопы и пальцы;
- отсутствие видимых признаков органического неврологического дефицита;
- отсутствие мышечной слабости.

Критериями исключения из анализируемой группы выступали:

- видимые признаки органического церебрального дефекта;
- мышечная слабость;
- когнитивный дефицит.

Срок катамнестического наблюдения составил от 2 до 6 лет. Все пациенты были направлены на консультацию неврологами детских поликлинических учреждений г. Москвы и регионов России с широким спектром диагнозов: пирамидный синдром (10 %), невральная амиотрофия (15 %), нервно-мышечное заболевание (25 %), ДЦП (15 %). В 1/3 случаев какого-либо суждения о причинах ходьбы на пальцах стоп вынесено не было. Следует подчеркнуть, что ни в одном случае в качестве предполагаемого диагноза не была отмечена ИХП.

Срок дебюта нарушений биомеханики ходьбы варьировал от 1 года до 7 лет жизни: в возрасте 1–2 года ИХП возникла у 29 (49 %) пациентов, в возрасте 3–4 года — у 20 (34 %), в возрасте 5–6 лет — у 9 (15 %). В единственном случае ИХП появилась впервые в 7 лет. Подъем на пальцы стоп у всех детей в дебюте нарушений рисунка ходьбы был постепенным и поначалу малозаметным для окружающих. В течение 1–2 лет эпизоды подъема и ходьбы на пальцах стоп становились более очевидными и длительными. Ранний анамнез у всех пациентов был благополучным, без достоверных указаний на перинатальную патологию нервной системы. Моторное развитие на 1-м году жизни у всех детей соответствовало физиологической норме. Приобретение двигательных навыков удержания

головы, переворота со спины на живот и обратно, ползания, посадки из положения лежа и вставания у опоры не имело отличий от такового у здоровых детей. Возраст начала самостоятельной ходьбы находился в диапазоне от 11 до 14 мес жизни.

Всем детям был проведен детальный клинико-неврологический осмотр, включающий прицельную оценку состояния двигательного-рефлекторной сферы. У 30 (51 %) пациентов выполнена ЭМГ с определением скорости распространения возбуждения по моторным волокнам большеберцовых и малоберцовых нервов, параметров резидуальной латенции, амплитуды максимальных М-ответов, оценкой F-волны (латенция, хронодисперсия латенций, доля заблокированных, повторных и «гигантских» волн). Турн-амплитудный анализ по Виллисону интерференционной кривой произвольного мышечного напряжения осуществляли путем регистрации мышечных потенциалов с икроножных мышц поверхностными электродами. Исследование проводили на 2-канальном электронейромиографе «ЭМГ-микро» («Нейрософт», Россия). У 15 (25 %) пациентов определена активность фермента мышечного цитолиза — креатинкиназы в сыворотке крови.

Результаты

Неврологический статус детей. Детальный неврологический осмотр всех пациентов показал отсутствие задержки темпов моторного и когнитивного развития. Длительность ходьбы на пальцах на момент первого осмотра варьировала от 2 мес до 9 лет. Органических нарушений со стороны двигательной сферы не выявлено ни в одном случае. Сила мышц во всех мышечных группах соответствовала 5 баллам. Тонус в проксимальных и дистальных мышцах ног был физиологичным у 56 (95 %) пациентов из 59. В 3 случаях наблюдалась умеренная мышечная гипотония в ногах с гипермобильностью в коленных и голеностопных суставах на фоне достаточной мышечной силы, что соответствовало критериям недифференцированной дисплазии соединительной ткани легкой степени. Атрофий или гипотрофий мышц, в том числе икроножных и перонеальных, не наблюдалось. У 3 пациентов старшего возраста отмечены признаки умеренной истинной мышечной гипертрофии икроножных мышц из-за постоянного их напряжения в условиях персистирующей ходьбы на пальцах стоп. Объем активных и пассивных движений в крупных суставах в подавляющем большинстве случаев (84,8 %) был достаточен. В 4 случаях у детей в возрасте от 6 до 9 лет отмечалась тугоподвижность в голеностопных суставах с ограничением амплитуды пассивного и активного тыльного сгибания стопы. У 5 пациентов в возрасте 6, 7, 10, 11 и 12 лет обнаружены фиксированные контрактуры одного или обоих голеностопных суставов с невозможностью тыльного сгибания стопы. Наблю-

далась зависимость формирования контрактур от длительности существования ИХП и возраста начала изменений биомеханики ходьбы: в этих случаях картина ИХП была стойкой, а дебют нарушений относился к дошкольному возрасту (4–6 лет). Сухожильные коленные и ахилловы рефлексы вызывались у всех детей, причем у 26 (44 %) из них они были умеренно оживлены, а у 5 (8,5 %) детей наблюдалось небольшое расширение зон коленного рефлекса. Однако ни у кого из пациентов не отмечалось патологических стопных пирамидных симптомов, клонусов стоп и коленных чашечек, патологических синкинезий, а также иных клинических признаков, указывающих на поражение пирамидного тракта. Специфических деформаций стопы также не было выявлено.

Походка детей характеризовалась периодическим подъемом на пальцы и опорой на переднюю часть стоп без формирования эквинусной позиции стоп. Такой тип ходьбы наблюдался у всех детей (100 %) в случаях эмоционального подъема или возбуждения, быстрого темпа ходьбы и при беге. В значительной части (80 %) случаев ИХП возникала при ходьбе без обуви в домашних условиях. При вертикализации в состоянии покоя у 50 (84,8 %) пациентов из 59 опорная функция осуществлялась на полную стопу. При указании со стороны родителей или врача, а также при самоконтроле эти дети также были способны при ходьбе опираться на полную стопу. Исключение составили 9 пациентов с миогенными и фиксированными контрактурами в голеностопных суставах, которые не были способны опираться на полную стопу из-за возникающей неустойчивости при смещении центра тяжести тела назад.

Практически у всех детей отмечены существенные особенности, касающиеся эмоционально-волевой и поведенческой сферы: повышенная возбудимость (86,4 %), аффективная лабильность, склонность к истериформным, демонстративным, а также протестным реакциям (35,6 %), повышенный уровень тревожности (76,3 %), гипердинамическое расстройство поведения (69,5 %), нарушения процессов внимания и сосредоточения у детей старшего возраста (10,2 %). В 12 (20,3 %) случаях в семьях детей широко практиковались гиперопекающий стиль воспитания, отношение к ребенку как к кумиру семьи, потакание его желаниям, чрезмерный симбиоз родителей и детей. В некоторых случаях имелись анамнестические указания на периодические аффективно-респираторные состояния (5 %), навязчивости (8,5 %), моторные и вокальные тикозные гиперкинезы (15,3 %), дневную нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу (3,4 %), невротические диссомнии (3,4 %), ночной энурез (11,9 %). Таким образом, в когорте обследуемых детей с ИХП наблюдался широкий спектр коморбидных нарушений функционально-невротического характера.

Исследование методом ЭМГ во всех случаях выявило нормальные параметры скоростей распространения возбуждения по моторным волокнам большеберцовых и малоберцовых нервов (>40 м/с), а также нормальные показатели резидуальной латенции М-ответов (пределы колебаний составили 1,15–2,65 мс). Амплитуды максимальных М-ответов при стимуляции большеберцовых нервов были достаточными (5–9 мВ), а в 24 случаях (80 % обследованных) даже повышенными (10–17 мВ). Форма М-ответов была обычной двуфазной негативно-позитивной. Параметры F-волны при стимуляции большеберцовых нервов (латенция, хронодисперсия латенций) были в норме. Доля заблокированных волн не превышала допустимый предел. Повторные F-волны при стимуляции большеберцовых нервов наблюдались у 2 пациентов (6,7 и 10 %), что соответствовало норме. В 2 случаях у детей младше 2 лет отмечено увеличение числа «гигантских» F-волн амплитудой >1000 мкВ до 10–20 %, что указывало на повышение антидромной возбудимости спинальных мотонейронов на уровне поясничного утолщения спинного мозга и отражало физиологическую гипомиелинизацию пирамидного пути. Поэтому эти изменения не могли быть отнесены к патологическим.

Необходимо отметить некоторые особенности параметров М-ответов при стимуляции малоберцовых нервов и расположении отводящих электродов над коротким разгибателем пальцев стопы. Известным фактом является то обстоятельство, что у здоровых лиц бывает затруднительно получить адекватный по амплитуде ($>3,5$ мВ) М-ответ с этой мышцы, что обусловлено ее топографическими особенностями, «распластанностью» на тыле стопы и отсутствием во многих случаях очерченного брюшка мышцы. Это диктует необходимость эмпирического смещения отводящих электродов с изменением их позиционирования с целью определения точки для получения лучшего по амплитуде и форме М-ответа. В когорте обследуемых пациентов у 13 (43,3 %) было определено небольшое снижение по амплитуде М-ответов с короткого разгибателя пальцев (пределы колебаний от 2,28 до 2,89 мВ) при обычной форме ответов. Подобное снижение амплитуды М-ответа наблюдалось у всех пациентов с ИХП с тугоподвижностью и формированием контрактур голеностопных суставов, что явилось отражением перерастяжения данной мышцы и не свидетельствовало об аксональном поражении волокон малоберцового нерва. У 1 пациента 2 лет 7 мес определено повышение антидромной возбудимости спинальных мотонейронов поясничного утолщения при регистрации параметров F-волн при стимуляции большеберцовых нервов (увеличение числа повторных F-волн до 30 % справа и 50 % слева, а также доли «гигантских» F-волн до 10 % справа и 15 % слева), что было расценено как косвенный признак задержки темпов миелинизации пирамидных трактов.

В состоянии покоя при регистрации с икроножной мышцы ни у кого из пациентов не выявлено спонтанной активности и фоновой тонической активности мышцы. При произвольном максимальном и субмаксимальном напряжении мышцы «облако» значений амплитудно-частотных характеристик интерференционной кривой на скатерграмме располагалось в области биссектрисы угла нулевой отметки и чуть ниже нее, что соответствовало нормальному физиологическому паттерну мышечной активности.

Таким образом, по результатам ЭМГ нарушений функционального состояния структур периферического нейромоторного аппарата у пациентов с ИХП не определялось. Были достоверно исключены варианты миогенного и нейрогенного поражения. Не выявлены косвенные ЭМГ-признаки поражения пирамидных трактов. Продemonстрировано отсутствие продолженной тонической мышечной активности, свойственной спастическим формам ДЦП, наследственной спастической паралича и фокальной дистонии стопы.

Биохимический анализ крови показал незначительное повышение уровня сывороточной креатинкиназы лишь у 2 пациентов (до 189 и 195 Ед/л при норме до 170 Ед/л), что не соответствовало критериям активного цитолиза при первично-мышечном процессе и могло быть обусловлено длительным произвольным напряжением икроножных мышц при ходьбе на пальцах стоп.

С учетом результатов комплексного клинко-неврологического осмотра, проведенной дифференциальной диагностики, данных ЭМГ и уровня активности креатинкиназы всем детям установлен диагноз ИХП.

Подходы к терапии. С учетом особенностей аффективной сферы большинства детей в качестве методов лекарственной терапии у некоторых пациентов были применены мягкие средства с транквилизирующим и анксиолитическим действием: гамма-амино-бета-фенилмасляная кислота (фенибут), гидроксизина гидрохлорид (атаракс), препараты растительного происхождения, содержащие мяту, мелису, валериану (персен). Препараты назначались у 52,5 % пациентов с ИХП в виде повторных 2-месячных курсов. Таким образом, целью лечения было воздействие на комплекс коморбидных проявлений ИХП только в тех случаях, когда они носили явно выраженный характер. Итогом терапии явилось снижение возбудимости, тревоги, аффективной лабильности, двигательной и психической гиперактивности. Всем пациентам было рекомендовано ношение корректирующей ортопедической обуви с фиксацией области голеностопного сустава, в том числе и в домашних условиях. Родителям пациентов рекомендовалось осуществлять строгий контроль формулы ходьбы, ограничить ходьбу ребенка без обуви, стараться по возможности не допускать высокого

темпа ходьбы. Необходимыми педагогическими факторами являлись пересмотр модели внутрисемейных отношений, уменьшение гиперопеки, снижение влияний факторов возбуждения нервной системы ребенка (ограничение зрительной нагрузки и использования гаджетов). Физические методы реабилитации (массаж, физиотерапия) не применялись, поскольку в случаях ИХП, на наш взгляд, они не были патогенетически обоснованы. Рекомендовались упражнения, обеспечивающие подвижность голеностопных суставов и направленные на ослабление патологического стереотипа ходьбы. В 4 случаях наличия тугоподвижности в голеностопных суставах курсами осуществлялись тепловые аппликации (парафин, озокерит, солевые разогревающие грелки) с последующей механической разработкой суставов (пассивное тыльное сгибание) для предотвращения формирования фиксированных контрактур. Пациентам с фиксированными контрактурами (5 случаев) было показано оперативное лечение (чрескожная ахиллотомия) с последующим ортезированием голеностопных суставов.

Катамнестическое наблюдение за пациентами в течение 2–6 лет показало полный регресс имевшихся симптомов и нормализацию формулы ходьбы к 7–8 годам жизни в большинстве (84,8 %) случаев ИХП. С учетом данных о том, что транквилизирующая и анксиолитическая терапия, направленная на коррекцию коморбидных расстройств невротического уровня, применялась только у 52,5 % пациентов с ИХП, можно предполагать спонтанный, а не лекарственно обусловленный регресс нарушений биомеханики ходьбы. При формировании миогенных и фиксированных контрактур (9 пациентов) возникала необходимость применения физических методов реабилитации и оперативной коррекции. В 2 случаях были проведены корригирующие ортопедические операции, значительно улучшившие функцию ходьбы у этих пациентов.

Обсуждение

Сведения о распространенности ИХП в литературе крайне малочисленны, данные вариабельны и представлены в единичных работах. J.J. Ruzbarsky и соавт. (2016) сообщают о том, что среди детей 5,5 лет без признаков органического поражения нервной и нервно-мышечной системы ИХП встречается в 2 % случаев [24]. Это минимальное значение, которое упоминается в литературе. P. Engström и K. Tedroff (2018) обследовали большую группу из 1401 клинически здорового ребенка шведской национальности такого же возраста и определили ИХП у 63 из них, что составило около 5 %. К 10 годам жизни самопроизвольно прекратили ходить на пальцах стоп 50 (79 %) детей [9], что довольно близко к нашим результатам (84,8 % регресса к 8 годам жизни). R. Engelbert и соавт. (2011), обследовав 362 клинически здорового ребенка, определили не-

сколько большую распространенность ИХП, достигающую 12 % [7]. ИХП может встречаться у 2–5 % клинически здоровых детей и может рассматриваться как физиологическая норма у детей до 2-летнего возраста [19], а по другим данным — до 3-летнего возраста [21]. Это обусловлено физиологическими процессами онтогенеза всей двигательной системы ребенка. Так, дети, только начинающие ходить, могут опираться на пальцы стоп, чтобы иметь возможность, став несколько выше, увидеть интересующие их предметы и дотянуться до них, привлечь внимание родителей и окружающих, принимая их похвалу, копировать ходьбу взрослых на каблучках [3]. По данным зарубежных исследователей, наблюдается явное превалирование среди пациентов с ИХП лиц мужского пола. Так, S. Baber и соавт. (2016) отмечают значительное преобладание ИХП у мальчиков — 64 % [4]. В нашей выборке доля лиц мужского пола была еще выше — 76 %. Рассматриваются вопросы коморбидности ИХП с нарушениями созревания когнитивных функций (вербальное и невербальное развитие), общей задержкой психологического развития, проявлениями психического инфантилизма, а также взаимосвязи с влиянием биологических факторов в перинатальном периоде. Высказывается гипотеза о том, что ИХП может являться маркером нарушений развития нервной системы. Одновременно уточняется, что для такого серьезного вывода требуются дальнейшие углубленные исследования [17]. ИХП может наблюдаться примерно у 20 % детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, особенно среди детей с доминированием гиперактивности [29]. В некоторых работах дискутируется взаимосвязь ИХП с генетическими факторами и наследственной предрасположенностью. В одном из исследований установлено, что у отцов 60 % детей с клинической картиной ИХП также в детском возрасте имела место ИХП, причем дебют ИХП в данной группе был примерно на 1 год раньше, чем в группе детей без отягощенного семейного анамнеза [23]. Существует точка зрения о взаимосвязи появления ИХП с длительным использованием у детей грудного возраста ходунков, которые рассматриваются как фактор, способствующий формированию подобного паттерна ходьбы [2]. Однако такой взгляд не разделяется другими исследователями [17]. Предполагается, что риск развития ИХП выше в группе недоношенных детей и детей, родившихся с низкой массой тела, которым осуществлялась интенсивная терапия в неонатальном периоде. В то же время не было выявлено зависимости от выбора типа родоразрешения [4]. Эти данные не находят подтверждения в других работах [19, 24, 28]. В группе детей с различными психоневрологическими нарушениями ходьба на пальцах стоп наблюдается значительно чаще и может достигать 41 %, но в этих случаях она не рассматривается в рамках ИХП и требует

проведения дифференциальной диагностики со многими нервно-мышечными и неврологическими заболеваниями, а также психическими расстройствами [24]. В этом перечне фигурируют спастические формы ДЦП, наследственная спастическая параплегия, миелопатии, полиневропатии, миопатии (в том числе мышечная дистрофия Дюшенна), фокальные дистонии с вовлечением стоп, врожденные контрактуры трехглавых мышц голени, а также расстройства аутистического спектра [18]. R. O'Sullivan и соавт. (2015), исследовав группу из 102 детей с клинической картиной ходьбы на пальцах стоп, установили, что типичная картина ИХП наблюдалась в 79,4 % случаев, тогда как остальные 20,6 % пациентов не соответствовали критериям этого диагноза и требовали исключения спастических форм ДЦП и иных заболеваний [20]. К. В. Наупес и соавт. (2018) провели ретроспективный анализ данных 174 пациентов с проявлениями ИХП на фоне имеющихся контрактур голеностопных суставов, которые направлялись в неврологическую клинику хирургами-ортопедами. У 108 (62 %) обследованных детей установлены неврологические причины такого типа ходьбы, что явилось особенностью данной выборки. В 37 % случаев был определен ранее не диагностированный ДЦП, в 16,7 % — периферическая невропатия, в 15,7 % — расстройство аутистического спектра, в 13,9 % — наследственная спастическая параплегия. В 8,3 % случаев диагностирован синдром дефицита внимания с гиперактивностью, в 5,6 % — синдромальная патология (диспластический синдром) и в 2,8 % случаев — аномалия развития спинного мозга (миелодисплазия). В 38 % случаев в данной выборке какой-либо неврологической патологии не установлено и диагностирована ИХП, а также сделан логичный вывод о том, что наличие фиксированных контрактур голеностопных суставов не противоречит данному диагнозу [13]. Некоторые опорные дифференциально-диагностические признаки ИХП суммированы в таблице.

Данные ЭМГ при ИХП фрагментарны. Е. М. Rossi и соавт. (2018) изучили параметры Н-рефлекса у 26 детей с ИХП и 16 детей группы контроля и отличий между группами не обнаружили. Сделан вывод об отсутствии патологических функциональных изменений на уровне позвоночных двигательных сегментов [26]. Среднее время тонической активности икроножных мышц голени и четырехглавых мышц бедер при поверхностной ЭМГ при пробе с противодействием разгибания ноги в коленном суставе существенно выше в группе детей со спастической формой ДЦП по сравнению с группой пациентов с ИХП [22, 25]. В наших предыдущих исследованиях определено достоверное уменьшение амплитудно-частотных характеристик интерференционной кривой с икроножной и передней большеберцовой мышц в режиме максимального

мышечного сокращения в группе детей со спастической формой ДЦП по сравнению с группой детей с ИХП и контрольной группой. Кроме того, показаны существенное увеличение доли «гигантских» F-волн у больных ДЦП вследствие высокой антидромной возбудимости спинальных мотонейронов в условиях поражения пирамидного тракта и нормальные показатели F-волны у детей с ИХП [1]. Таким образом, ЭМГ рассматривается только как способ исключения органических нарушений со стороны периферической нервной системы, поскольку морфофункциональная организация структур периферического нейромоторного аппарата у пациентов с ИХП остается сохранной [13, 21]. ЭМГ не является опорным диагностическим методом в случаях ИХП [16]. Эти выводы подтверждаются результатами настоящего исследования.

Продолжаются дискуссии по поводу подходов к лечению ИХП. F. Dietz и S. Khunsree (2012) формулируют вопрос предельно коротко: лечить или не лечить детей с ИХП [6]. Если вторая часть вопроса не требует какого-либо разбирательства, то первая часть нуждается в рассмотрении. Так, в работе К. Davies и соавт. (2018) изучена эффективность методов ортезирования стоп, гипсования, локального введения препаратов ботулинического токсина типа А и физиотерапевтического лечения. Авторы пришли к выводу об отсутствии статистически значимого влияния лечения на исход ИХП [5]. С. М. Williams и соавт. (2014) провели анализ 21 публикации по теме ИХП на предмет определения доказательной эффективности применения ортезов, ортопедической обуви, ботулинического токсина типа А, хирургических вмешательств и не нашли убедительных доказательств долговременного положительного эффекта в отношении ИХП при ортезировании и ношении ортопедической обуви [30]. Применение ортезов голеностопных суставов может улучшать рисунок ходьбы при ИХП, но его эффект носит кратковременный характер и не гарантирует отсутствия рецидива нарушений после снятия ортезов [14]. Не было обнаружено положительного клинического эффекта в отношении ИХП по критерию величины угла тыльного сгибания стопы при вибрационных воздействиях на подошвенную поверхность стоп [10]. Н. Sätälä и соавт. (2016) провели исследование результатов лечения в 2 контролируемых рандомизированных группах пациентов с ИХП в возрасте от 2 до 9 лет. Первую группу составили 14 пациентов, в лечении которых применялись ортопедическая обувь, ночные ортезы на голеностопные суставы, методы физиотерапии и ежедневные упражнения по растяжению икроножных мышц в домашних условиях. Вторая группа включала 16 пациентов, которые получали аналогичное лечение, дополненное локальными инъекциями ботулинического токсина типа А в икроножные мышцы, проводимыми периодически 1 раз

Дифференциально-диагностические признаки идиопатической ходьбы на пальцах стоп и ряда других заболеваний, сопровождающихся фенотипически близкими нарушениями формулы ходьбы

Differential diagnostic signs of idiopathic toe walking and other diseases accompanied by phenotypically similar impairments of the walking formula

Признак Sign	Идиопатическая ходьба на пальцах стоп Idiopathic toe walking	Детский церебральный паралич Cerebral palsy	Фокальная дистония стоп Focal foot dystonia	Наследственные моторно-сенсорные невропатии Hereditary motor and sensory neuropathies	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна Progressive Duchenne muscular dystrophy
Возраст дебюта нарушений ходьбы Age at walking disorder onset	Чаще 1–4 года Usually at the age of 1–4 years	С начала ходьбы From the beginning of walking	Вариабельный, чаще 7–9 лет Variable; usually at the age of 7–9 years	Вариабельный, чаще 10–14 лет Variable; usually at the age of 10–14 years	2–4 года At the age of 2–4 years
Этиология Etiology	Точно неизвестна Not exactly known	Органическое поражение мозга Organic brain lesions	Нарушения обмена нейротрансмиттеров Impaired neurotransmitter metabolism	Генетические мутации в различных локусах генома Mutations in various loci of the genome	Мутации в гене дистрофина Mutations in the dystrophin gene
Значимые факторы провокации нарушений ходьбы Significant factors triggering walking disorders	Невротическое развитие личности Neurotic personality	Отсутствуют None	Отсутствуют None	Отсутствуют None	Отсутствуют None
Характер нарушений ходьбы Type of walking disorders	На пальцах и перед- нем отделе стопы On toes and forefoot	Спастика-паретический с частым эквинусом стоп Spastic parietic with frequent foot equinus	Дистонический, амбула- торный спазм стопы Dystonic, foot spasm	Перонеальный (степпаж) Peroneal (steppage gait)	Миопатический («утиная ходьба») Myopathic (or waddling gait)
Динамика нарушений формулы ходьбы Dynamics of walking formula impairments	Возраст-лимитиро- ванный регресс Age-limited regression	Стационарное течение, патокинез симптомов Stationary course, pathokinesis of symptoms	Прогрессирующее Progressive	Прогрессирующее или стационарное Progressive or stationary	Прогрессирующее Progressive
Мышечный тонус в голених Muscle tone in the shin muscles	Физиологический Physiological	Спастический Spastic	Дистонический, ригидный Dystonic, rigid	Снижен Decreased	Снижен Decreased
Мышечная сила в голених Muscle strength in the shin muscles	Нормальная Normal	Снижена Decreased	Нормальная Normal	Снижена Decreased	Снижена Decreased
Мышечные атрофии в голених Muscle atrophy in the shin muscles	Отсутствуют None	Частый симптом Common symptom	Отсутствуют None	Частый симптом Common symptom	Отсутствуют на ранних этапах болезни Absent in the early stages of the disease

Окончание таблицы
End of the table

Признак Sign	Идиопатическая хольба на пальцах стоп Idiopathic toe walking	Детский церебральный паралич Cerebral palsy	Фокальная дистония стоп Focal foot dystonia	Наследственные моторно-сенсорные невропатии Hereditary motor and sensory neuropathies	Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна Progressive Duchenne muscular dystrophy
Мышечные гипертрофии (псевдогипертрофии) Muscle hypertrophy (pseudohypertrophy) of the shins	Очень редки истинные гипертро- фии True hypertrophy is very rare	Нехарактерны Non-common	Нехарактерны Non-common	Нехарактерны Non-common	Типичны псевдогипер- трофии Pseudohypertrophy is common
Сухожильные коленные и ахилловы рефлексы Patellar and Achilles reflexes	Нормальные, могут быть оживлены Normal or slightly increased	Высокие Increased	Нормальные Normal	Снижены Decreased	Снижены (могут быть в норме на ранних этапах болезни) Decreased (can be normal in early-stage disease)
Ретракции ахилловых сухожилий и контрактуры Retraction of the Achilles tendon and contracture	Нехарактерны Non-common	Типичны Common	Нехарактерны Non-common	Типичны Common	Типичны Common
Деформации стоп Foot deformation	Отсутствуют None	Типичны Common	Нехарактерны Non-common	Типичны, полая стопа Common; cavus foot	Может развиваться May develop
Признаки органического церебрального дефекта Signs of an organic cerebral defect	Отсутствуют None	Типичны признаки поражения пирамидного тракта Typical signs of lesions to the pyramidal tract	Типичны признаки поражения базальных ядер Typical signs of lesions to the basal nuclei	Нехарактерны Non-common	Нарушения когнитив- ных функций (редко) Cognitive impairments (rare)
Активность ферментов цитоллиза Activity of cytolytic enzymes	В норме Normal	В норме Normal	В норме Normal	В норме или слегка повышена Normal or slightly increased	Значительно повышена (в десятки и сотни раз) Significantly increased (tens to hundreds of times)
Параметры электронейро- миографии Electromyographic pattern	В норме Normal	Тоническая активность в покое, повышение анти- дромной возбудимости мотонейронов Tonic activity at rest; increased antidromic excitability of motor neurons	Залповые разряды в пери- од развития дистонии-дис- кинезии Volley discharges during the development of dystonia- dyskinesia	Нейрогенный паттерн Neurogenic pattern	Миогенный паттерн Myogenic pattern

в 6 мес на протяжении 2 лет. Оценка эффективности лечения показала, что через 2 года полностью перестали ходить на пальцах стоп 75 % детей в 1-й группе и все дети 2-й группы, которым вводили ботулотоксин (по оценке врача) ($p = 0,065$). По оценкам родителей детей, в 1-й группе ИХП полностью прекратилась у 54 % детей, тогда как во 2-й группе — у 50 %. Был сделан вывод о недостоверности различий между группами и отсутствии значимого влияния инъекций ботулинического токсина на отдаленный результат — исчезновение симптомов ИХП и темп нормализации ходьбы [27]. К аналогичному выводу пришли J.J. Ruzbarsky и соавт. (2016) [24]. P. Engström и соавт. (2010) также не отметили долговременного эффекта в отношении улучшения рисунка ходьбы у пациентов с ИХП через 1 год после однократного введения в икроножные мышцы ботокса в дозе 6 мг/кг массы тела. Наблюдался только временный непосредственный эффект вскоре после инъекции в виде увеличения угла возможной тыльной флексии стопы [8]. Интересными представляются данные о влиянии типа поверхности на изменение рисунка ходьбы при ИХП. Показано, что при ходьбе без обуви по неровному гравийному основанию (гравийной дорожке) рисунок ходьбы у пациентов с ИХП достоверно меняется в лучшую сторону по сравнению с контрольной группой детей без ИХП ($p < 0,001$) [11]. Этот факт можно использовать в лечебных целях и рассматривать как вариант поведенческой терапии. Не лишними смысла считаются периодические замечания и напоминания ребенку, а также постоянный контроль его ходьбы [19]. G. Hirsch и B. Wagner (2004) отметили, что пациенты с ИХП демонстрировали подъем на пальцы стоп при стороннем, незаметном для них, наблюдении, а при видеонаблюдении их ходьба на пальцах полностью исчезала. Эти же исследователи провели оценку методов консервативного лечения (гипсование, ортезирование, физиотерапевтическое воздействие) и признали их бесполезными и не имеющими длительного эффекта у пациентов с ИХП. Авторы сделали вывод о том, что исчезновение симптомов ИХП представляет собой процесс естест-

венного возрастлимитированного регресса патологических симптомов (за исключением случаев с формированием контрактур) [15]. Этот вывод полностью поддерживается нашими результатами. В доступной литературе нам не удалось найти указаний на коррекцию коморбидных невротических расстройств у пациентов с ИХП с применением транквилизаторов и анксиолитиков, что, вероятно, отражает известный факт крайне редкого применения препаратов этих групп в детской практике в западных странах и акцент на методы поведенческой психотерапии.

Выводы

Идиопатическая ходьба на пальцах стоп представляет собой доброкачественное возрастзависимое (возрастлимитированное) расстройство формулы ходьбы со спонтанным регрессом симптомов, обладающее высокой коморбидностью с расстройствами невротического спектра, не требующее применения активных методов физической реабилитации, медикаментозного лечения и локальной ботулинотерапии. Дифференциальная диагностика проводится со спастическими формами ДЦП, наследственной спастической параличей, фокальной дистонией стоп, периферическими невропатиями, миопатиями, миелодисплазией и рядом других состояний, что определяет позицию ИХП в качестве диагноза исключения. ИХП не сопровождается нарушениями функционального состояния структур периферического нейромоторного аппарата, а проведение ЭМГ преследует целью исключение вышеперечисленных заболеваний. Вторичные осложнения ИХП в виде фиксированных контрактур голеностопных суставов могут потребовать проведения хирургической ортопедической коррекции. Касаясь терминологического вопроса, следует отказаться от использования в медицинских заключениях и публикациях таких вульгарно-бытовых обозначений несуществующих анатомических областей, как ходьба «на цыпочках», «на носках», «на мысках», и признать в качестве наиболее адекватного определения именно ИХП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Аладина Е.А., Бахтеев К.К., Мальмберг С.А., Петрухин А.С. Функциональное состояние сегментарного спинного аппарата при детском церебральном параличе и синдроме двигательных нарушений невротического генеза у детей раннего детского возраста. Русский журнал детской неврологии 2010;5(3):3–10. [Aladina E.A., Bakhteev K.K., Malmberg S.A., Petrukhin A.S. Functional state of the spinal cord in young children with cerebral palsy and motor disorders of neurotic origin. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2010;5(3):3–10. (In Russ.)].
2. Кривова А.В., Шаров А.Н. Детские ходунки и феномен ходьбы на носках. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2018;6(1):23–32. [Krivova A.V., Sharov A.N. Baby walkers and the phenomenon of toe walking. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitelnaya khirurgiya detskogo vozrasta = Pediatric Traumatology, Orthopaedics, and Reconstructive Surgery 2018;6(1):23–32. (In Russ.)].
3. Шклярченко А.П., Коваленко Т.Г., Ульянов Д.А. К вопросу об особенностях формирования синдрома

- «идиопатическая ходьба на носках» у детей. Физическая культура, воспитание, образование, тренировка 2019; 1:73–4. [Shklyarenko A.P., Kovalenko T.G., Ulyanov D.A. Formation of idiopathic toe walking in children. Fizicheskaya kultura, vospitanie, obrazovanie, trenirovka = Physical Training, Upbringing, Education, and Exercise 2019;1:73–4. (In Russ.)].
4. Baber S., Michalitsis J., Fahey M. et al. A comparison of the birth characteristics of idiopathic toe walking and toe walking gait due to medical reasons. *J Pediatr* 2016;171:290–3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.12.069.
 5. Davies K., Black A., Hunt M., Holsti L. Long-term gait outcomes following conservative management of idiopathic toe walking. *Gait Posture* 2018;62:214–9. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.02.014.
 6. Dietz F., Khunsree S. Idiopathic toe walking: to treat or not to treat, that is the question. *Iowa Orthop J* 2012;32:184–8.
 7. Engelbert R., Gorter J.W., Uiterwaal C. et al. Idiopathic toe-walking in children, adolescents and young adults: a matter of local or generalised stiffness? *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:61. DOI: 10.1186/1471-2474-12-61.
 8. Engström P., Gutierrez-Farewik E.M., Bartonek A. et al. Does botulinum toxin A improve the walking pattern in children with idiopathic toe-walking? *J Child Orthop* 2010;4(4):301–8. DOI: 10.1007/s11832-010-0263-9.
 9. Engström P., Tedroff K. Idiopathic toe-walking: prevalence and natural history from birth to ten years of age. *J Bone Joint Surg Am* 2018;100(8):640–7. DOI: 10.2106/JBJS.17.00851.
 10. Fanchiang H.D., Geil M., Wu J. et al. The effects of vibration on the gait pattern and vibration perception threshold of children with idiopathic toe walking. *J Child Neurol* 2015;30(8):1010–6. DOI: 10.1177/0883073814550655.
 11. Fanchiang H.D., Geil M.D., Wu J. et al. The effects of walking surface on the gait pattern of children with idiopathic toe walking. *J Child Neurol* 2016;31(7):858–63. DOI: 10.1177/0883073815624760.
 12. Fragnière B., Garoflid N., Dutoit M. “My child walks on his tiptoes”. *Rev Med Suisse Romande* 2000;120(10):811–4.
 13. Haynes K.B., Wimberly R.L., Van Pelt J.M. et al. Toe walking: A neurological perspective after referral from pediatric orthopaedic surgeons. *J Pediatr Orthop* 2018;38(3):152–6. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001115.
 14. Herrin K., Geil M. A comparison of orthoses in the treatment of idiopathic toe walking: A randomized controlled trial. *Prosthet Orthot Int* 2016;40(2):262–9. DOI: 10.1177/0309364614564023.
 15. Hirsch G., Wagner B. The natural history of idiopathic toe-walking: a long-term follow-up of fourteen conservatively treated children. *Acta Paediatr* 2004;93(2):196–9.
 16. Kalen V., Adler N., Bleck E.E. Electromyography of idiopathic toe walking. *J Pediatr Orthop* 1986;6(1):31–3.
 17. Martin-Casas P., Ballester-Pirez R., Meneses-Monroy A. et al. Neurodevelopment in preschool idiopathic toe-walkers. *Neurologia (Spain)* 2017;32(7):446–54. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.02.012.
 18. Morozova O.M., Chang T.F., Brown M.E. Toe walking: when do we need to worry? *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2017;47(7):156–60. DOI: 10.1016/j.cppeds.2017.06.004.
 19. Oetgen M.E., Peden S. Idiopathic toe walking. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20(5):292–300. DOI: 10.5435/JAAOS-20-05-292.
 20. O’Sullivan R., O’Brien T. Idiopathic toe walking: a gait laboratory review. *Ir Med J* 2015;108(7):214–6.
 21. O’Sullivan R., Munir K., Keating L. Idiopathic toe walking—A follow-up survey of gait analysis assessment. *Gait Posture* 2019;68:300–4. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.12.011.
 22. Policy J.F., Torburn L., Rinsky L.A., Rose J. Electromyographic test to differentiate mild diplegic cerebral palsy and idiopathic toe-walking. *J Pediatr Orthop* 2001;21(6):784–9.
 23. Pomarino D., Ramirez Lamas J., Pomarino A. Idiopathic toe walking: tests and family predisposition. *Foot Ankle Spec* 2016;9(4):301–6. DOI: 10.1177/1938640016630056.
 24. Ruzbarsky J.J., Scher D., Dodwell E. Toe walking: causes, epidemiology, assessment, and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2016;28(1):40–6. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000302.
 25. Rose J., Martin J.G., Torburn L. et al. Electromyographic differentiation of diplegic cerebral palsy from idiopathic toe walking: involuntary coactivation of the quadriceps and gastrocnemius. *J Pediatr Orthop* 1999;19(5):677–82.
 26. Rossi E.M., Nevalainen P., Lauronen L. Soleus H-Reflex and its modulation with vibration in idiopathic toe walkers and typically developing children. *J Child Neurol* 2018;33(5):351–8. DOI: 10.1177/0883073818759104.
 27. Sätälä H., Beilmann A., Olsen P. et al. Does botulinum toxin A treatment enhance the walking pattern in idiopathic toe-walking? *Neuropediatrics* 2016;47(3):162–8. DOI: 10.1055/s-0036-1582138.
 28. Sivaramakrishnan S., Seal A. Fifteen-minute consultation: A child with toe walking. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015;100(5):238–41. DOI: 10.1136/archdischild-2014-307852.
 29. Soto Insuga V., Moreno Vinus B., Losada Del Pozo R. et al. Do children with attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) have a different gait pattern? Relationship between idiopathic toe-walking and ADHD. *An Pediatr (Barc)* 2018;88(4):191–5. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.01.010.
 30. Williams C.M., Tinley P., Rawicki B. Idiopathic toe-walking: have we progressed in our knowledge of the causality and treatment of this gait type? *J Am Podiatr Med Assoc* 2014;104(3):253–62. DOI: 10.7547/0003-0538-104.3.253.

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. 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: 10.07.2019. **Принята к публикации:** 08.12.2019.
Article submitted: 10.07.2019. Accepted for publication: 08.12.2019.

Формирование фенотипа «эпилепсия–аутизм» в детском возрасте

А.И. Кудлач¹, Д.А. Кот², Л.В. Шалькевич¹

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. Павла Бровки, 3/3;

²УЗ «Городской клинический детский психиатрический диспансер»; Республика Беларусь, 220112 Минск, ул. Янки Лучины, 6

Контакты: Леонид Валентинович Шалькевич leoshal@yahoo.com

Сочетание расстройств аутистического спектра (РАС) с эпилепсией является одной из наиболее распространенных психоневрологических коморбидностей, которая встречается с частотой до 46 %. Такая высокая частота объясняется сходностью патологических механизмов развития каждой из нозологий. Общей основой как для эпилептогенеза, так и для развития РАС служат аномалии межнейронной коммуникации, опосредованные инверсией нейротрансмиссии. В аспекте формирования фенотипа «эпилепсия–аутизм» наиболее значимо расстройство функционирования отделов, отвечающих за вербально-опосредованное социальное функционирование. Подобные расстройства проявляются в отставании развития высших психических функций, а также в склонности к формированию эпилептиформной активности и триггера эпилептических приступов. Ядро коморбидного фенотипа «эпилепсия–аутизм» представлено формами с установленным генетическим дефектом, сопряженным со структурной патологией центральной нервной системы. Однако возможны и другие пути формирования такого фенотипа. Так, в клинической картине эпилептических либо эпилептиформных энцефалопатий часто встречаются отдельные симптомы, характерные для РАС, что носит название приобретенного эпилептического нейropsychологического синдрома. С другой стороны, РАС (или отдельная семиотика этого pervasive расстройства развития) может развиваться на фоне эпилептиформных изменений биоэлектрической активности головного мозга. В подобных случаях диагностируется аутистический эпилептиформный (а в случае регистрации клинических приступов — эпилептический) регресс. Наша концепция формирования фенотипа «эпилепсия–аутизм», описанная в данной статье, основана на подробном сопоставлении этиологии и патогенеза эпилепсии и РАС и разработке оригинальной циклической последовательности. Вариативность фенотипа «эпилепсия–аутизм» представлена в виде авторской диаграммы и объяснена с позиции причинно-следственных взаимоотношений каждой из нозологий.

Ключевые слова: эпилепсия, расстройства аутистического спектра, коморбидность, дети

Для цитирования: Кудлач А.И., Кот Д.А., Шалькевич Л.В. Формирование фенотипа «эпилепсия–аутизм» в детском возрасте. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):18–27.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-18-27



FORMATION OF THE PHENOTYPE “EPILEPSY–AUTISM” IN CHILDHOOD

A.I. Kudlatch¹, D.A. Kot², L.V. Shalkevich¹

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; 3/3 P. Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus;

²City Clinical Children's Psychiatric Dispensary; 6 Yanki Luchiny St., Minsk 220112, Republic of Belarus

The combination of autistic spectrum disorders (ASD) with epilepsy is one of the most common neuropsychiatric comorbidities, which occurs with a frequency of up to 46 %. Such a high frequency is explained by the similarity of the pathophysiological mechanisms of each of the nosologies development. The common basis for both epileptogenesis and the development of ASD is the anomalies of neural communication mediated by the inversion of neurotransmission. In the formation of the epilepsy–autism phenotype the most significant is impairment of the departments responsible for the verbal-mediated social functioning. Such disorders are manifested in the lag of mental functions development, as well as in the epileptiform activity forming and epileptic seizures triggering. The epilepsy – autism comorbid phenotype core is represented by forms with an established genetic defect associated with structural pathology of the CNS. However, other ways of forming such a phenotype are also possible. Thus, in the epileptic or epileptiform encephalopathies picture there are often symptoms of ASD called an acquired epileptic neuropsychological syndrome. On the other hand, ASD (or the pervasive developmental disorder semiotics) may develop against the epileptiform changes background. In such cases, autistic epileptiform (in case of clinical seizures–epileptic) regression is diagnosed. Our concept of the epilepsy–autism phenotype forming is based on a detailed comparison of the etiology and pathogenesis of epilepsy and ASD. It is presented in the original cyclic sequence form. The variability of the epilepsy–autism phenotype is also presented in the form of the diagram explaining the perspective of each of the nosologies relationship.

Key words: epilepsy, autism spectrum disorders, comorbidity, children

For citation: Kudlatch A.I., Kot D.A., Shalkevich L.V. Formation of the phenotype “epilepsy–autism” in childhood. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(1):18–27. (In Russ.).

Предыстория первая: эпилепсия

Впервые эпилепсия была упомянута более 2,5 тыс. лет назад в известном трактате Гиппократов «О священной болезни». Однако путь научного познания этой патологии берет свое начало лишь с 30-х годов XX века. Определение понятия «эпилепсия» в процессе становления эпилептологии претерпевало постепенные изменения. Так, в классических отечественных монографиях можно найти первое из них: эпилепсия — это хроническое полиэтиологическое расстройство, проявляющееся периодическими судорожными и бессудорожными припадками, чаще с потерей или другими формами нарушения сознания [10]. В соответствии с научными положениями последних десятилетий эпилепсия представляет собой хроническое заболевание головного мозга, характеризующееся повторными непровоцируемыми приступами нарушений двигательных, чувствительных, мыслительных или психических функций, возникающими вследствие чрезмерных нейронных разрядов [31]. Благодаря консенсусу Международной противоэпилептической лиги (International League Against Epilepsy) и Международного бюро по эпилепсии (International Bureau for Epilepsy) в последние годы была принята такая трактовка определения: эпилепсия — это хроническое состояние головного мозга, которое характеризуется устойчивой предрасположенностью к развитию эпилептических приступов и нейробиологическими, когнитивными, психологическими и социальными последствиями этого состояния [30]. При этом определение эпилепсии требует возникновения хотя бы 1 эпилептического приступа. Однако, согласно мнению некоторых авторов, эта дефиниция не может быть применена к специфическим эпилептическим электроклиническим синдромам, таким как синдром Ландау—Клеффнера и эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна, при которых эпилептические приступы могут отсутствовать [14].

У многих пациентов с эпилепсией имеется стойкая межприступная симптоматика: отставание в интеллектуальном и речевом развитии, когнитивные дисфункции, нарушения поведения, трудности в обучении [14]. Стоит подчеркнуть, что социальная адаптация и качество жизни в гораздо большей степени нарушаются не столько из-за эпилептических приступов, сколько вследствие развития эпилептически-обусловленных расстройств высших психических функций. Психические, поведенческие и когнитивные нарушения типичны для детей с эпилепсией и наблюдаются в 35–50 % случаев [3, 18]. В связи с этим в последней классификации эпилепсии была разработана и утверждена концепция детских эпилептических энцефалопатий. В соответствии с этой концепцией не только сами приступы, но и эпилептиформная биоэлектрическая активность головного мозга может приводить

к развитию тяжелых когнитивных и поведенческих нарушений кроме и сверх тех расстройств, которые являются ожидаемыми при самом заболевании и которые с течением времени могут ухудшаться [30].

На современном этапе эпилепсию следует рассматривать как хроническую дисфункцию центральной нервной системы, склонную к самоограничению. Эта дисфункция характеризуется прежде всего нарушением межсинаптического взаимодействия со стойким преобладанием процессов возбуждения над торможением [14]. Основную роль в развитии эпилепсии играет генетически-обусловленная склонность центральной нервной системы (ЦНС) к особому типу осуществления процессов нейромедиации, который характеризуется более низким порогом судорожной готовности. Для онтогенетически незрелой ЦНС особое значение в развитии эпилепсии и ее влиянии на высшие корковые функции имеют также процессы гиперсинхронизации [16]. Возникающие либо ухудшающиеся вследствие эпилептического процесса или параллельно с ним отклонения в становлении или осуществлении поведенческих и когнитивных функций целесообразно рассматривать в контексте эпилептической энцефалопатии (церебральной) [18]. Мы полагаем, что нарушения высших корковых функций, которые характерны для пациентов детского возраста с эпилепсией или субклиническими эпилептиформными разрядами на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), ассоциированы именно с онтогенетическими особенностями ЦНС в детском возрасте и определенной уязвимостью некоторых участков головного мозга.

Первичные (идиопатические, или генетические) эпилепсии характеризуются наличием генетической предрасположенности, возрастзависимым началом и возможностью самостоятельного спонтанного разрешения. Предполагается, что такие формы эпилепсии возникают преимущественно в критические периоды созревания головного мозга [6, 41].

Вторичные (симптоматические) эпилепсии чаще всего являются результатом структурных нарушений головного мозга, в результате чего определенные его участки приобретают эпилептогенные свойства [1, 2, 15]. В одних случаях, когда имеются врожденные пороки развития либо дисметаболические процессы головного мозга, сроки возникновения эпилептического процесса детерминированы множеством факторов и индивидуальны в каждом конкретном случае; при черепно-мозговой травме либо цереброваскулярных повреждениях имеется строго определенный период возможного развития симптоматической эпилепсии, что объясняется последовательными процессами реорганизации поврежденных тканей мозга [28]. При этом анатомическая и функциональная реорганизация тканей головного мозга, которая в настоящее время выделяется в качестве основной гипотезы

развития симптоматических форм эпилепсии, является генетически детерминированным процессом [40]. Вторичный эпилептогенез (как, например, в случае феномена «зеркального очага») объясняется изменением межнейронной коммуникации не только в первичном эпилептогенном очаге, но и за его пределами [18].

Предыстория вторая: аутизм, или расстройства аутистического спектра

Термин «аутизм» был впервые упомянут в 1911 г. и касался сокращения отношений с людьми и внешним миром, описываемого как глубокий социальный уход в себя. В 1943 г. описано 11 детей с «аутичными нарушениями эмоционального контакта», а в 1944 г. дано определение синдрома Аспергера как «аутистической психопатии» [21]. Синдром Ретта был впервые описан в литературе в 1954 г., а отдельной нозологической единицей признан в 1983 г. [34].

Согласно определению Международной классификации болезней 10-го пересмотра детский аутизм — это расстройство, которое определяется нарушенным психическим развитием с первых лет жизни и характерным типом аномального функционирования во всех сферах социального взаимодействия (общения), ограниченным набором стереотипных форм поведения, а также нарушением эмоционального и речевого контактов [17]. В соответствии с классификацией DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), опубликованной в 1994 г. Американской ассоциацией психиатров, аутизм (синдром Каннера), или аутистическое расстройство (autistic disorder), как один из вариантов нарушения нервно-психического развития был отнесен к первазивным расстройствам развития наряду с синдромом Ретта (Rett's disorder), синдромом Аспергера (Asperger's disorder), детским дезинтегративным расстройством (childhood disintegrative disorder) и первазивным расстройством развития неуточненным (pervasive developmental disorder — not otherwise specified), включая атипичный аутизм (atypical autism). Последний пересмотр классификации (DSM-V, 2013 г.) формализовал концепцию «спектра расстройств» и объединил синдромы Каннера и Аспергера, детское дезинтегративное расстройство и неспецифическое первазивное нарушение развития в рубрику «расстройства аутистического спектра» (РАС) [49].

Расстройства аутистического спектра представляют собой особый тип асинхронного психического дизонтогенеза. Это обширная гетерогенная группа состояний, связанных с нарушением становления высших психических функций и обусловленных преимущественно врожденным расстройством созревания головного мозга. Она характеризуется следующими признаками: стойким дефицитом навыков социальной коммуникации и социального взаимодействия без учета наличия общей задержки развития, ограниченными,

повторяющимися моделями поведения, интересов и деятельности, присутствием с раннего детства (но может проявляться не полностью до тех пор, пока социальные требования не начнут превышать ограниченные способности ребенка) и, как следствие, ограничением и нарушением повседневного функционирования [3, 8].

Патогенез РАС до конца не изучен, однако существует несколько основных теорий. В соответствии с нейрохимической гипотезой М. Lewis и соавт. (2009) и Н.Т. Chao и соавт. (2010) генез и основная симптоматика РАС обусловлены исходно аномальными процессами межнейронного взаимодействия и нарушением формирования нейротрансмиттерных систем [23, 38]. Так, биохимическими особенностями ЦНС у таких пациентов являются избыточное возбуждающее влияние ацетилхолина при недостаточности дофаминергических систем в экстрапирамидной системе, снижение ГАМКергического тормозящего контроля и деполяризационный (т.е. возбуждающий) эффект активации ГАМКергических рецепторов [24]. Кроме того, у таких пациентов отмечено и нарушение функции серотонинергического комплекса, однако сведения о вариантах такого нарушения противоречивы (в частности, упоминаются нарушения транспорта серотонина, гиперсеротонинемия и снижение центральной серотонинергической чувствительности) [43]. Эти аномалии приводят к неравномерности и избирательности развития высших корковых анализаторов, снижению процессов корковой регуляции, дисфункции экстрапирамидной и диэнцефальной систем со стойким преобладанием процессов возбуждения над процессами торможения в мозжечке и ретикулярной формации, а в последующем — и в коре головного мозга [9].

Согласно представлениям К. Pierse и соавт. (2001) и К.М. Harris и соавт. (2008) одной из основных функций мозжечка и его межнейронных связей (в особенности фронто-пonto-церебелло-денто-рубро-спинального пути) является адекватное, своевременное и рациональное перестроение стадийных нейробиохимических процессов, служащих гармоничному формированию и последующей реализации моторных и психических навыков. Мозжечок, не являясь высшим корковым центром, тем не менее принимает активное участие во всех комплексных сенсомоторных и психомоторных процессах, представляющих собой высшую нервную деятельность. Это происходит благодаря способности мозжечка к координации, т.е. осуществлению своего рода динамической коррекции восприятия различных видов сенсорной информации и формированию ответной реакции на них [35, 42]. Мозжечковая дисфункция, согласно нашей гипотезе, приводит к потере возможности описанного динамического усвоения и коррекции ответной реакции на сочетание поступающей сенсорной информации, в результате чего у ребенка нарушается онтогенетическая этапность

психомоторного развития и формируется ограниченный стереотипный набор способов взаимодействия с окружающим миром. Развитие конкретного пути восприятия сенсорных стимулов при нарушении возможности последующего его расширения и трансформации приводит к закреплению элементарного способа. Нейробиохимические процессы, как по накатанной колее, протекают по сформировавшемуся пути, что в еще большей степени снижает возможность развития иных, более организованных способов восприятия сенсорной информации. Избыточность закрепленных стереотипов может быть объяснена с позиций вышеописанной неравномерности нейробиохимических процессов в ЦНС со склонностью к усилению процессов возбуждения [9].

Доказательством вышеописанных особенностей анатомо-физиологических параметров у детей с РАС являются клиничко-катамнестические и морфологические исследования, которые позволили установить патопластическую роль возрастного фактора в генезе данного заболевания. Они показали, что классическое начало болезни в 16–18 мес жизни сопровождается снижением скорости психомоторного развития и регрессивными когнитивными расстройствами [37]. В этот период, согласно вышеуказанным исследованиям, отмечается пик естественного постнатального апоптоза нервных клеток как онтогенетического этапа развития ЦНС, благодаря которому происходит элиминация не востребуемых для нормального развития межнейронных контактов и сетей. Как следствие, возникает aberrантная синаптическая реорганизация, т. е. появляется большое количество «лишних», неадекватно функционирующих либо нефункционирующих («немых») нейронных сетей. Одним из морфологических подтверждений является увеличение размеров мозга при РАС за счет нейронов церебрального кортекса: оно начинается в 5 мес с максимальным значением к 2 годам и постепенным снижением к подростковому периоду. Однако количество волокон от клеток Пуркинье в мозжечке у детей с РАС при этом пропорционально уменьшается, что является субстратом для вышеописанных нарушений со стороны мозжечка и его связей.

Согласно D.A. Rossignol и J.J. Bradstreet (2008) определенную роль в развитии аутистических симптомов может играть митохондриальная дисфункция, при которой отмечается неспособность нейтрализовать активные формы кислорода и свободные радикалы во время процесса клеточного дыхания [44]. Это приводит к увеличению окислительного стресса, что способствует развитию нейродегенерации.

Расстройства аутистического спектра встречаются в виде 2 вариантов: идиопатические и симптоматические. Большинство случаев РАС (85–95 %) не имеют четко установленной этиологии — это первый вариант. Отдельные аутистические симптомы могут встре-

чаться при таких заболеваниях, как синдромы ломкой X-хромосомы, синдромы Мартина—Белла, Ретта и Ангельмана, туберозный склероз и др. В таком случае РАС относятся ко 2-му варианту [8].

Концепция формирования фенотипа «эпилепсия—аутизм»

Сочетание РАС с эпилепсией и/или субклиническими эпилептиформными разрядами на ЭЭГ является одной из наиболее распространенных психоневрологических коморбидностей. Однако точные данные по частоте ее встречаемости остаются неизвестными; в литературе представлен широкий диапазон — от 5 до 46 % [32, 45, 48]. В среднем у 30 % детей с РАС развивается эпилепсия или эпилептический синдром. При этом распространенность эпилепсии в общей популяции детского населения составляет около 1 % [19]. В то же время аутистические симптомы той или иной степени выраженности отмечаются примерно у 30 % пациентов с эпилепсией. Кроме клинически проявляющихся эпилептических приступов у детей с РАС примерно в 60 % случаев регистрируются субклинические эпилептиформные изменения на ЭЭГ [33]. У таких пациентов они нередко ассоциированы с высоким риском развития судорог, а также поведенческими нарушениями и ухудшением познавательных функций [36, 39].

Наша концепция формирования коморбидности РАС и эпилепсии (или субклинических эпилептиформных изменений на ЭЭГ) основана на анализе и сопоставлении этиопатогенетических характеристик каждого из этих заболеваний. Согласно нашим представлениям высокая частота встречаемости среди таких пациентов фенотипа «эпилепсия—аутизм» обусловлена схожестью патофизиологических механизмов развития вышеуказанных нозологий (рис. 1).

Своеобразными предшественниками для последующего формирования как эпилепсии, так и РАС могут служить 2 основных состояния: либо структурная (микроструктурная) патология ЦНС, либо нарушения в строении генома. Оба эти состояния приводят к врожденному нарушению процессов созревания мозга, что проявляется нарушением пренатальной дифференцировки нейронов [27]. Как следствие, происходит нарушение формирования дендритного дерева, или инвертная арборизация. Она заключается в том, что не происходит своевременного характерного для внутриутробного этапа онтогенеза ЦНС естественного апоптоза нейроцитов и элиминации сверхкомплектных дендритов. Соответственно, в ЦНС образуются «ошибочные» нейрональные сети. За счет усиленного в перинатальном периоде развития спрутинга (ветвления) формируется так называемая aberrантная синаптическая реорганизация межнейронной коммуникации. В результате, по образному выражению К. Ю. Мухина и соавт. (2011), образуются «сломанные, извращенные»

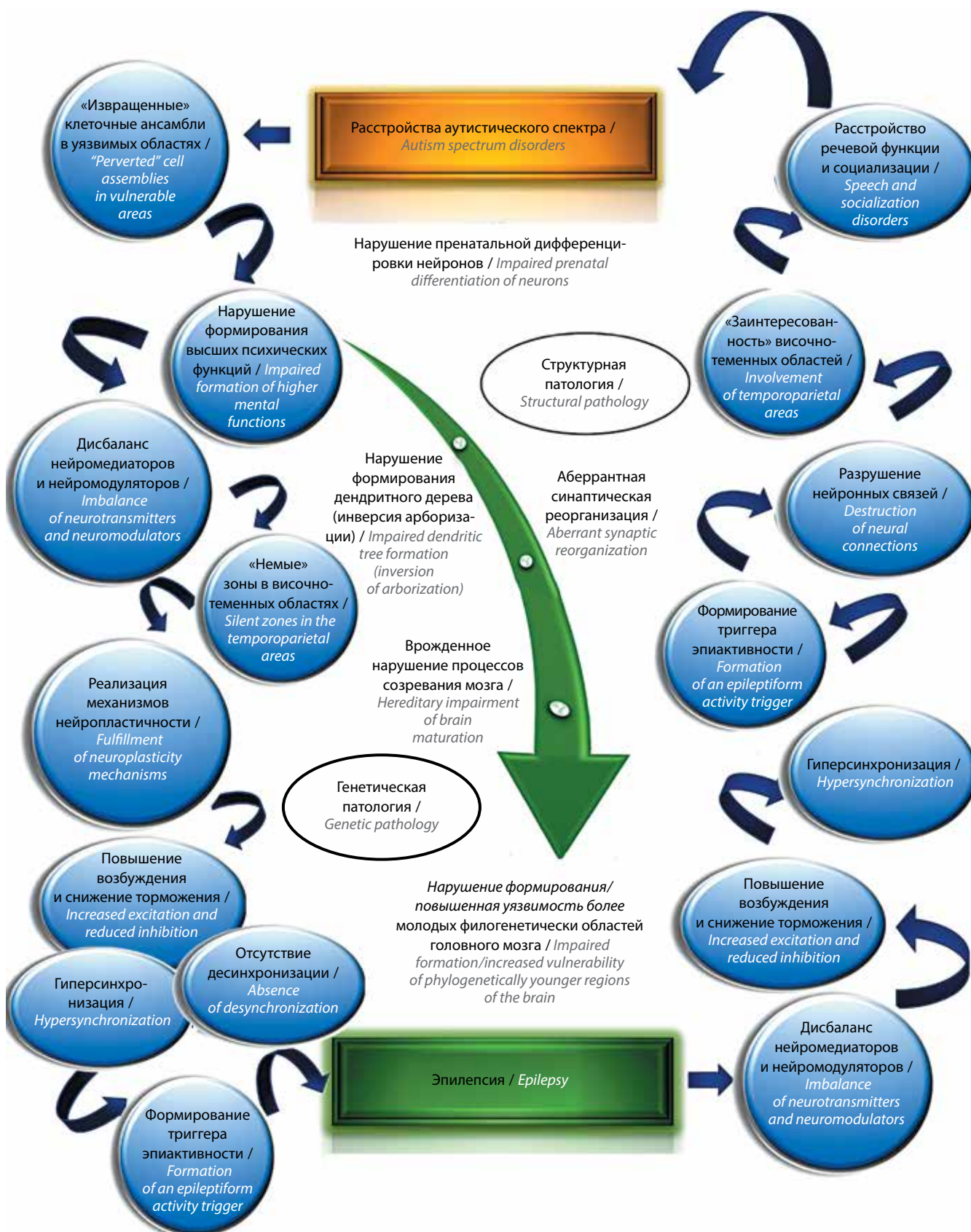


Рис. 1. Патогенетические механизмы формирования коморбидного фенотипа «эпилепсия—аутизм»
Fig. 1. Pathogenetic mechanisms underlying the development of the comorbid phenotype "epilepsy—autism"

клеточные ансамбли кортикальных нейронов [12, 13]. Вышеописанный процесс наиболее характерен для филогенетически молодых отделов ЦНС, к которым относятся:

- зона формирования «зеркальных» нейронов, ответственная за эмпатию и обусловленную ею интринсивную идентификацию и реализацию видовой генотипической программы;
- височно-теменные отделы, в которых развивается вторая сигнальная система и тесно связанные с ней высшие психические функции, а также интегральные функции нервной системы: гнозис и опосредованный им праксис [11].

Эти отделы вследствие врожденного нарушения процессов созревания мозга характеризуются либо изначально нарушенным строением и функционированием, либо повышенной уязвимостью для влияния экзо- и эндогенных повреждающих факторов. Этапный механизм формирования РАС на основе эпилептического процесса выглядит следующим образом. Известно, что по мере онтогенетического развития ЦНС происходит увеличение числа рецепторов в синапсах, которые используют в качестве нейротрансмиттера глутамат (наиболее распространенный возбуждающий нейротрансмиттер в ЦНС) [7, 18]; эти рецепторы и являются наиболее уязвимым звеном для воздействия эпилептогенных факторов преимущественно в периоды усиленного развития головного мозга. Кроме того, повышенный метаболизм глутамата в раннем детском возрасте является непосредственным провоцирующим фактором эпилептогенеза. Впоследствии же количество глутаматсвязывающих рецепторов постепенно уменьшается и к пубертатному возрасту примерно уравнивается с таковым у взрослых [22, 26]. Особое внимание в процессе эпилептогенеза заслуживает также такой механизм, как аберрантный аксональный спрутинг аксонов глутаматергических нейронов при замещении ими погибших вследствие воздействия экзо- и эндогенных факторов ГАМКергических нейронов [12]. Определенную роль в эпилептогенезе играют и возрастные различия в механизме ГАМК-опосредованной синаптической передачи импульсов; в частности, для раннего детского возраста отмечено физиологическое парадоксальное возбуждающее действие ГАМК, которое реализуется благодаря несовершенному гомеостазу в цитоплазме незрелых нейроцитов и сохраняется на протяжении всего периода незрелости ЦНС [18]. При этом возбуждающий эффект ГАМК сохраняется тем дольше, чем сильнее выражена незрелость клеток головного мозга. Так, в адекватно созревающей ЦНС этот парадокс присутствует в течение 1-го года жизни, а у детей с нарушениями развития он сохраняется до 3–4 лет [46]. Модификации других нейропептидов (нейропептид Y, кортикотропин-рилизинг-фактор и др.) также могут приводить к уси-

лению возбуждающего влияния на метаболитные рецепторы и, таким образом, принимать участие в процессе эпилептогенеза [22].

Описанные нейробиохимические особенности приводят к повышению возбуждения и снижению торможения, а в дальнейшем развиваются характерная для онтогенетически незрелой ЦНС гиперсинхронизация процессов возбуждения и спонтанная самоиндуцированная спайковая гиперстимуляция в таламических нейронах. Постоянная патологическая «бомбардировка» таламическими спайками проекционных зон в коре головного мозга может привести к формированию функциональных эпилептических очагов (кластеров нейронов с повышенной возбудимостью и мембранной нестабильностью), или триггера эпилептиформной активности [18]. При этом проекционными зонами с большей долей вероятности становятся те области ЦНС, в которых изначально имеются врожденные аномалии нейро- и синаптогенеза. Для подобных нарушений требуется определенный уровень зрелости нейронов, которые способны не только генерировать эпилептиформную активность, но и длительно поддерживать ее с определенной ритмичностью. На следующем этапе функциональная нестабильность и гипервозбудимость нейронов с развитием реципрокных самоподдерживающихся эпилептических таламокортикальных и/или кортикоталамических замкнутых кругов приводит к тому, что возникает система «порочного круга» (по П.К. Анохину), при которой нарушения, возникающие как следствие первичных изменений, усиливают и усугубляют их [7, 18, 29]. Описанный процесс приводит к аксональному росту (спрутингу) и образованию новых синапсов, что, в свою очередь, дополнительно снижает порог судорожной готовности головного мозга. Это, с одной стороны, способствует появлению эпилептических приступов, а с другой — самостоятельно еще больше нарушает межнейронные взаимодействия. Аберрантная нейропластичность как результат нарушения синаптогенеза вовлечена в патогенетические механизмы неврологических заболеваний (в том числе эпилепсии) и болезней развития [12]. При этом развивающийся нейропсихологический регресс не всегда коррелирует с частотой и выраженностью приступов. Следует подчеркнуть, что развитие эпилептогенеза по подобному сценарию характерно только для незрелого мозга, и выраженность нарушений в значительной степени варьирует от того, в каком периоде созревания ЦНС произошло патогенное воздействие.

Разрушающая эпилептиформная биоэлектрическая активность представляет собой специфическую реакцию повышенной неокортикальной возбудимости с возможной самоиндукцией и циркуляцией эпилептиформной активности по механизму “re-entry” (реципрокных замкнутых кругов) [18]. По сути, такие реципрокные замкнутые таламо-кортико-таламические

круги являются результатом взаимодействия таламической импульсации со вторичным кортикальным очагом [7]. При этом имеется склонность к формированию таких кругов в более молодых филогенетически областях ЦНС. Патогенез влияния эпилептиформной активности на когнитивные функции состоит из нескольких этапов. На 1-м этапе постоянная электрическая «бомбардировка» корковых центров праксиса, гнозиса, речи и движений приводит к их перевозбуждению, а затем — к функциональному блокированию. На 2-м этапе возникает дисбаланс нейромедиаторных систем, прежде всего ГАМКергической. Завершающий этап характеризуется нарушением развития или функциональным разрывом нейрональных связей за счет длительно существующей эпилептиформной активности и формированием аномальной синаптической реорганизации [5, 47]. В результате происходит клиническая манифестация симптоматики, характерной для РАС, — расстройства речевых и социальных функций. Она может быть обратимой либо стойкой в зависимости от тяжести и длительности действия повреждающего фактора, а также степени реализации механизмов нейропластичности.

Определенная последовательность свойственна и процессу формирования эпилепсии у ребенка с РАС. Развитию РАС, помимо врожденного нарушения созревания головного мозга, также способствуют аномалии в ГАМКергической (тормозящей) и глутаматергической (возбуждающей) передаче [24, 38, 43]. Нарушение ГАМКергической трансмиссии опосредует такие проявления РАС, как гиперактивность, повышенная возбудимость и стереотипное поведение. Помимо этого, при РАС доказана роль инверсии дофаминергической, серотонинергической и норадренергической нейромодуляции. Имеются данные о снижении у детей с РАС активности дофамин-β-гидроксилазы, катализирующей переход дофамина в норадреналин. Кроме того, у таких пациентов выявляется нарушение функции серотонинергического комплекса, однако сведения о вариантах такого нарушения противоречивы (в частности, упоминаются нарушения транспорта серотонина, гиперсеротонинемия, снижение центральной серотонинергической чувствительности) [9].

До определенного периода головной мозг может развиваться относительно нормально, и психомоторное развитие ребенка в целом соответствует возрасту. Но при достижении критических для каждой определенной ситуации сроков под действием экзогенных и/или эндогенных факторов возникает снижение возможности адекватной переработки информационных потоков. Не получая достаточного субстрата для дальнейшего развития, ЦНС за счет реализации механизмов нейропластичности начинает самоиндуцированную гиперстимуляцию в «немых» зонах, которые отвечают за становление второй сигнальной системы и социального взаимодействия [18]. В результате так-

же формируются своеобразные замкнутые реципрокные круги, состоящие из закрепившегося примитивного способа восприятия информации, отсутствия возможности его перестройки на иные, избыточности реализации этого способа и последующей своеобразной вторичной атрофии как других способов (т.е. нейробиохимических межнейронных каналов) сенсорного восприятия, так и зон высших корковых центров [9]. Все вышеописанное приводит к еще более выраженной аберрантной синаптической реорганизации. Кроме того, следствием такой гиперстимуляции становится гиперсинхронизация процессов возбуждения, благодаря которой при отсутствии десинхронизации формируется триггер эпилептиформной или эпилептической активности [7].

Таким образом, общей основой как для эпилептогенеза, так и для развития РАС служат аномалии межнейронной коммуникации, опосредованные инверсией нейротрансмиссии, которые наиболее значимо нарушают функционирование отделов, отвечающих за вербально-опосредованное социальное функционирование. Описанные нарушения в нейромедиаторных и нейромодулирующих системах, по сути, сводятся к повышению возбуждения и снижению торможения в ЦНС, что приводит к аномальному процессуальному кодированию в вышеуказанных отделах. В дальнейшем эти нарушения проявляются в расстройстве развития высших психических функций, а также в склонности к формированию эпилептиформной активности и триггера эпилептических приступов. Все вышеописанное может служить объяснением высокой частоты коморбидности эпилепсии и РАС.

Вариативность фенотипа «эпилепсия–аутизм»

Как уже было сказано, существует несколько основных вариантов сочетания РАС и эпилепсии, развитие которых обусловлено патофизиологическими аспектами каждой из нозологий и их причинно-следственным взаимоотношением:

- РАС и эпилепсия взаимосвязаны, могут быть проявлением одного и того же генетического дефекта или раннего органического повреждения ЦНС (синдром ломкой X-хромосомы, туберозный склероз, синдромы Ретта и Ангельмана);
- РАС — следствие эпилепсии (эпилептической энцефалопатии), начинающейся или распространяющейся на развивающиеся нейронные сети, ответственные за коммуникацию и социальное поведение (синдром Веста, варианты синдрома Ландау–Клеффнера: эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во время медленного сна, аутистический и дезинтегративный эпилептиформный регресс и др.);
- развитие эпилепсии (судорожного синдрома) у ребенка с идиопатическим РАС [25].



Рис. 2. Нозологические формы заболеваний, формирующие коморбидный фенотип «эпилепсия—аутизм»

Fig. 2. Disease forms creating the comorbid phenotype "epilepsy—autism"

Для большей наглядности мы представили соотношение патологий, формирующих коморбидность эпилепсии и первизивных расстройств развития, основным представителем которых является аутизм, а также варианты их сочетания в виде диаграммы (рис. 2).

Как видно из диаграммы, ядро коморбидного фенотипа «эпилепсия—аутизм» составляют формы с установленным генетическим дефектом, сопряженным со структурной патологией ЦНС. Однако при этом указанный фенотип может формироваться и другими путями. Так, в клинической картине эпилептических либо эпилептиформных энцефалопатий часто встречаются отдельные симптомы, характерные для РАС, что носит название приобретенного эпилептического нейропсихологического синдрома [4]. С другой стороны, РАС (или отдельная семиотика этого первизивного расстройства развития) могут развиваться на фоне эпилептиформных изменений биоэлектрической активности головного мозга. В подобных случаях диагностируется аутистический эпилептиформный (а в случае регистрации клинических приступов — эпилептический) регресс [12]. Таким образом, вариативность фенотипа «эпилепсия—аутизм», с одной стороны, объясняет высокую распространенность этой коморбидности, а с другой — служит апостериорным доказательством тесной патофизиологической взаимосвязи 2 изучаемых нозологий.

Высокая частота коморбидности РАС и эпилепсии делает их более тяжелыми с точки зрения течения и прогноза. Это требует разработки оптимальных подходов к терапии, которая будет обладать одновременным воздействием на оба процесса, что минимизиру-

ет частоту нежелательных побочных явлений и снизит лекарственную нагрузку на организм [20]. Для решения сложных вопросов о тактике ведения коморбидных пациентов необходима консолидация специалистов неврологического, психиатрического и нейрофизиологического профиля.

Заключение

1. Высокая частота встречаемости фенотипа «эпилепсия—аутизм» обусловлена сходством патофизиологических механизмов развития каждой из нозологий. Общей основой как для эпилептогенеза, так и для развития РАС служат аномалии межнейронной коммуникации, опосредованные инверсией нейротрансмиссии. Нарушения в нейромедиаторных и нейромодулирующих системах сводятся к повышению возбуждения и снижению торможения в ЦНС, что приводит к аномальному процессуальному кодированию. В аспекте формирования фенотипа «эпилепсия—аутизм» наиболее значимо расстройство функционирования отделов, отвечающих за вербально-опосредованное социальное функционирование. Подобные расстройства проявляются в отставании развития высших психических функций, а также в склонности к формированию эпилептиформной активности и триггера эпилептических приступов. Существует несколько основных вариантов сочетания РАС и эпилепсии, развитие которых обусловлено их причинно-следственным взаимоотношением.
2. Ядро коморбидного фенотипа «эпилепсия—аутизм» представлено формами с установленным генетическим дефектом, сопряженным со структурной патологией ЦНС. Однако возможны и другие пути формирования такого фенотипа. Так, в клинической картине эпилептических либо эпилептиформных энцефалопатий часто встречаются отдельные симптомы, характерные для РАС, что носит название приобретенного эпилептического нейропсихологического синдрома. С другой стороны, РАС (или отдельная семиотика этого первизивного расстройства развития) могут развиваться на фоне эпилептиформных изменений биоэлектрической активности головного мозга. В подобных случаях диагностируется аутистический эпилептиформный (а в случае регистрации клинических приступов — эпилептический) регресс.
3. Вариативность фенотипа «эпилепсия—аутизм», с одной стороны, объясняет высокую распространенность этой коморбидности, а с другой — служит апостериорным доказательством тесной патофизиологической взаимосвязи 2 отдельных патологий.
4. Высокая частота коморбидности РАС и эпилепсии делает их более тяжелыми с точки зрения течения и прогноза. Это требует разработки оптимальных

подходов к терапии, которая будет обладать одновременным воздействием на оба процесса, что ми-

нимизирует частоту нежелательных побочных явлений и снизит лекарственную нагрузку на организм.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гузева В.И. Эпилепсия и неэпилептические пароксизмальные состояния у детей. М.: МИА, 2007. 66 с. [Guzeva V.I. Epilepsy and non-epileptic paroxysmal disorders in children. Moscow: MIA, 2007. 66 p. (In Russ.).]
2. Елагиных Е.С. Симптоматическая эпилепсия у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2014;10(2):318–9. [Elaginykh E.S. Symptomatic epilepsy in children. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Research 2014;10(2):318–9. (In Russ.).]
3. Заваденко Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией: интеллектуальная недостаточность и аутизм. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2017;9(4):64–71. [Zavadenko N.N. Disorders of neuropsychiatric development in children with epilepsy: intellectual disability and autism. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2017;9(4):64–71. (In Russ.). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.064-071.]
4. Зенков Л.Р. Нейропатофизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010;(2):26–32. [Zenkov L.R. Neuropathophysiology of epileptic encephalopathies and nonparoxysmal epileptic disorders and principles of their treatment. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics 2010;(2):26–32. (In Russ.). DOI: 10.14412/2074-2711-2010-80.]
5. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;106(2):4–12. [Karlova V.A. Epileptic encephalopathy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(2):4–12. (In Russ.).]
6. Кордонская И.С., Ермаков А.Ю. Идиопатические генерализованные эпилепсии с дебютом в детском возрасте. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2009;54(2):38–44. [Kordonskaya I.S., Ermakov A.Yu. Idiopathic generalized epilepsy with onset in childhood. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2009;54(2):38–44. (In Russ.).]
7. Кот Д.А., Шалькевич Л.В. Атипичная эволюция доброкачественной эпилепсии детского возраста с центрально-височными спайками как проявление эпилептической энцефалопатии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2014;(2):45–51. [Kot D.A., Shalkevich L.V. Atypical evolution of benign childhood epilepsy with central-temporal spikes as a manifestation of epileptic encephalopathy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2014;(2):45–51. (In Russ.).]
8. Кудляч А.И., Шалькевич Л.В., Литвинова О.С. Использование противоэпилептических лекарственных средств у детей с коморбидностью эпилепсии и расстройств аутистического спектра. Международный неврологический журнал 2018;7(101):34–41. [Kudlach A.I., Shalkevich L.V., Litvinova O.S. Use of anti-epileptic drugs in children with epilepsy and autism spectrum disorders. Mezhdunarodniy nevrologicheskiy zhurnal = International Neurological Journal 2018;7(101):34–41. (In Russ.). DOI: 10.22141/2224-0713.7.101.2018.149664.]
9. Кудляч А.И., Шалькевич Л.В., Симоненко А.В. и др. Патологическая избыточность двигательного акта: современные представления о патогенезе и подходы к медикаментозной коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017;(11):161–7. [Kudlach A.I., Shalkevich L.V., Simonenko A.V. et al. Pathological redundancy of the motor act: current concepts of pathogenesis and approaches to pharmacotherapy. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2017;(11):161–7. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201711111161-167.]
10. Марков Д.А., Гельман Т.М. Эпилепсии и их лечение. Минск: Издательство Академии наук БССР, 1954. 294 с. [Markov D.A., Gelman T.M. Epilepsy and its treatment. Minsk: Izdatelstvo Akademii nauk BSSR, 1954. 294 p. (In Russ.).]
11. Мтуи Э., Грюнер Г., Докери П. Клиническая нейроанатомия и неврология по Фицджеральду. Пер. с англ. под ред. Ю.А. Шербук и А.Ю. Шербук. М.: Издательство Панфилова, 2018. 400 с. [Mtui E., Gruener G., Dockery P. Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience. Transl. from Eng. Yu.A. Shcherbuk and A.Yu. Shcherbuk. Moscow: Izdatelstvo Panfilova, 2018. 400 p. (In Russ.).]
12. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие симптомы. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. 680 с. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration and similar syndromes. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. 680 p. (In Russ.).]
13. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии 2012;(1):3–20. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, and therapy. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2012;(1):3–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2012-7-1-3-20.]
14. Мухин К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект классификации эпилептических приступов 2016 года. Русский журнал детской неврологии 2017;(1):8–20. [Mukhin K.Yu. Definition and classification of epilepsy. Draft classification of epileptic seizures 2016. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;(1):8–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20.]
15. Мухин К.Ю. Фокальные кортикальные дисплазии: клинико-электро-нейровизуализационные характеристики. Русский журнал детской неврологии 2016;(2):8–24. [Mukhin K.Yu. Focal cortical dysplasias: clinical and electroneuroimaging characteristics. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2016;11:8–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2016-11-2-8-24.]
16. Петрухин А.С. Эпилепсия: частота в популяции и факторы риска ее развития. В кн.: Эпилептология детского возраста: Руководство для врачей. Под ред. А.С. Петрухина. М.: Медицина, 2000. С. 44–62, 51–60. [Petrukhin A.S. Epilepsy: prevalence in the population and risk factors. In: Pediatric epileptology: guide for clinicians. Ed. by A.S. Petrukhin. Moscow: Meditsina, 2000. Pp. 44–62, 51–60. (In Russ.).]
17. Психиатрия детского и подросткового возраста. Под ред. К. Гиллберга, Л. Хеллгрена. Рус. изд. под общ. ред. П.И. Сидорова. Пер. со швед. М.: ГЭОТАР-медиа, 2004. 544 с. [Child and adolescent psychiatry. Ed. by

- C. Gillberg, L. Hellgren. Russian edition ed. by P.I. Sidorov. Transl. from Swedish. Moscow: GEOTAR-media, 2004. 544 p. (In Russ.).
18. Шалькевич Л.В., Кот Д.А., Кудлач А.И. Современная концепция патогенеза эпилептических энцефалопатий детского возраста. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа* 2015;2(26):135–44. [Shalkevich L.V., Kot D.A., Kudlach A.I. Current concept of the pathogenesis of childhood epileptic encephalopathies. *Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa = Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe* 2015;2(26):135–44. (In Russ.).]
19. Шалькевич Л.В., Кудлач А.И., Волчок В.И. Эпидемиология эпилепсии в детской популяции Республики Беларусь. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2016;(11):98–102. [Shalkevich L.V., Kudlach A.I., Volchok V.I. Epidemiology of epilepsy in the pediatric population of the Republic of Belarus. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2016;(11):98–102. (In Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201611611198-102.
20. Aldenkamp A., Besag F., Gobbi G. et al. Psychiatric and behavioral disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Adverse cognitive and behavioural effects of antiepileptic drugs in children. *Epileptic Disord* 2016;46–52. DOI: 10.1684/epd.2016.0817.
21. Asperger H., Archiv F. Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Psychiatrie* 1944;117:76.
22. Avanzini G., Manganotti P., Meletti S. et al. The system epilepsies: A pathophysiological hypothesis. *Epilepsia* 2012;53(5):771–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03462.x.
23. Chao H.T., Chen H., Samaco R.C. et al. Dysfunction in GABA signalling mediates autism-like stereotypies and Rett syndrome phenotypes. *Nature* 2010; 468:263–9. DOI: 10.1038/nature09582.
24. Choudhury P.R., Lahiri S., Rajamma U. Glutamate mediated signaling in the pathophysiology of autism spectrum disorders. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100:841–9. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.06.023.
25. Deonna T., Roulet-Perez E. Epilepsy and autistic disorders. In: *The neuropsychiatry of epilepsy*. Eds.: M. Trimble, B. Schmitz. 2nd edn. Cambridge University Press, 2011. Pp. 24–38.
26. Deonna T., Zesiger P., Davidoff V. et al. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:595–603.
27. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Dis* 2000;2(1):45–9.
28. Engel J.Jr., Dichter M.A., Schwartzkroin P.A. Basic Mechanisms of Human Epilepsy. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. Pp. 495–508.
29. Fejerman N., Caraballo R., Tenenbaum S. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000;4:380–90.
30. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4): 475–82. DOI: 10.1111/epi.12550.
31. Fisher R.S., Boas W.V.E., Blume W. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–2. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
32. Gabis L., Pomeroy J., Andriola M.R. Autism and epilepsy: cause, consequence, comorbidity, or coincidence? *Epilepsy Behav* 2005;7:652–6. DOI: 10.1016/j.yebeh.2005.08.008.
33. Giannotti F., Cortesi F., Cerquiglioni A. et al. An Investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1888–97. DOI: 10.1007/s10803-008-0584-4.
34. Hagberg B., Aicardi J., Dias K. et al. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14(4):471–9.
35. Harris K.M., Mahone E.M., Singer H.S. Nonautistic motor stereotypies: Clinical features and longitudinal follow-up. *Pediatric Neurol* 2008;38(4):267–72. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.008.
36. Kim H.L., Donnelly J.H., Tournay A.E. et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. *Epilepsia* 2006;47:394–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00434.x.
37. Klin A. Autism and Asperger syndrome: an overview. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28(1): S3–11. DOI: 10.1590/S1516-44462006000500002.
38. Lewis M., Kim S.J. The pathophysiology of restricted repetitive behavior. *J Neurodev Dis* 2009;1(2):114–32. DOI: 10.1007/s11689-009-9019-6.
39. McVicar K.A., Ballaban-Gil K., Rapin I. et al. Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology* 2005;65:129–31. DOI: 10.1212/01.wnl.0000167193.53817.0f.
40. Morrell F. Kindling and synaptic plasticity: The legacy of Graham Goddard. Cambridge: Birkhauser Boston, 1991. 304 p.
41. Panayiotopoulos C.P. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(9):57–66. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00314.x.
42. Pierce K., Courchesne E. Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biol Psychiatry* 2001;49(8):655–64.
43. Robinson P.D., Schutz C.K., Macciardi F. et al. Genetically determined low maternal serum dopamine B-hydroxylase levels and etiology of autism spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2001;100:30–6.
44. Rossignol D.A., Frye R.E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012;17(3):290–314. DOI: 10.1038/mp.2010.136.
45. Steffenburg S., Steffenburg U., Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with active epilepsy and learning disability: comorbidity, pre- and perinatal background, and seizure characteristics. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:724–30.
46. Taira T., Lamsa K., Kaila K. Posttetanic excitation mediated by GABA(A) receptors in rat CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 1997;77(4):2213–8. DOI: 10.1152/jn.1997.77.4.2213.
47. Tassinari C.A., Cantaluppo G., Dalla Bernardina B. et al. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) including Landau-Kleffner syndrome. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th edn. Eds.: M. Bureau, P. Genton, C. Dravet et al. Paris: John Libbey Eurotext. 2012. Pp. 255–275.
48. Tuchman R., Cuccaro M., Alessandri M. Autism and epilepsy: Historical perspective. *Brain Dev* 2010;32:709–18. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.04.008.
49. Wing L., Gould J., Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: Better or worse than the DSM-IV? *Res Devel Dis* 2011;32:768–73. DOI: 10.1016/j.ridd.2010.11.003.

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

Статья поступила: 08.04.2019. **Принята к публикации:** 08.01.2020.
Article submitted: 08.04.2019. **Accepted for publication:** 08.01.2020.

Серия пациентов с фебрильным эпилептическим статусом: клинические проявления и долгосрочный катамнез

В.Е. Китаева¹, А.С. Котов²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

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

Контакты: Варвара Евгеньевна Китаева varvara-kitaeva@mail.ru

Введение. Понятие «фебрильный эпилептический статус» включает множество синдромов с приступами, имеющими различную этиологию (лихорадка, инфекция, аутоиммунные процессы и др.). Чаще всего развившиеся приступы имеют тяжелое течение и трудно поддаются лечению.

Цель исследования — классифицировать пациентов с эпилептическим статусом на фоне лихорадки и изучить их отдаленный прогноз.

Материалы и методы. В исследование включено 10 пациентов детского и подросткового возраста, госпитализированных в реанимационное отделение, у которых эпилептический статус ассоциировался с лихорадочным процессом.

Результаты. При анализе данных включенных в исследование пациентов можно выделить 4 подгруппы: 1) кратковременный период судорог на фоне декомпенсации метаболизма, вызванной основным заболеванием (с условно благоприятным прогнозом в отношении приступов); 2) приступы как манифестация органического поражения головного мозга или инфекционного заболевания с серьезным прогнозом в отношении как неврологического развития, так и приступов; 3) дебют приступов на фоне лихорадки (отсутствие каких-либо других причин для приступов); прогноз в отношении избавления от приступов вариателен, необходимо длительное катамнестическое наблюдение, вероятно, в течение многих лет; 4) истинный эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией (в нашем исследовании его классическая форма отмечена у 1 пациента, еще у 1 пациента — менее типичная форма (дебют в 18 лет, а не в школьном возрасте)).

Выводы. Полученные результаты иллюстрируют тяжесть течения фебрильного эпилептического статуса у детей: по данным катамнестического наблюдения из 10 пациентов приступы сохранялись как минимум у 3 (из них 2 пациента с эпилептическим синдромом, связанным с фебрильной инфекцией), как минимум у 3 была выявлена серьезная инфекционная или органическая патология головного мозга.

Ключевые слова: эпилептический статус, эпилептические приступы, лихорадка

Для цитирования: Китаева В.Е., Котов А.С. Серия пациентов с фебрильным эпилептическим статусом: клинические проявления и долгосрочный катамнез. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):28–39.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-28-39



SERIES OF PATIENTS WITH FEBRILE STATUS EPILEPTICUS: CLINICAL MANIFESTATIONS AND LONG-TERM FOLLOW-UP

V.E. Kitaeva¹, A.S. Kotov²

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 20/1 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

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

Background. The conception of febrile status epilepticus includes many syndromes with seizures of different etiologies (fever, infection, autoimmune processes, etc.). Generally developing seizures have a severe course and are difficult to treat.

Objective: to classify patients with febrile status epilepticus and study their long-term prognosis.

Materials and methods. The study included 10 patients (children and adolescents), hospitalized in the intensive care unit, whose epileptic status was associated with a fever.

Results. In the analysis of the patients, who were included in the study, 4 subgroups can be distinguished: 1) a short-term period of convulsion against the background of metabolic decompensation caused by a main disease (with a conditionally favorable prognosis for seizures); 2) seizures as a manifestation of organic brain damage or infectious diseases with a serious prognosis of neurological development and seizures; 3) the onset of seizures against the background of fever (absence of any other causes of seizures); the prognosis of getting rid of seizures is variable, long follow-up monitoring is necessary, probably for many years; 4) true febrile infection-related epilepsy syndrome (in our study 1 patient had its classical form, and 1 patient had its less typical form (the onset of the disease at 18 years old — not at school age)).

Conclusions. Obtained data illustrate the whole severity of febrile status epilepticus in children, according to follow-up observation, seizures persisted in at least 3 out of 10 patients (2 of them with febrile infection-related epilepsy syndrome), at least three patients had a serious infectious or organic brain pathology.

Key words: status epilepticus, seizures, fever

For citation: Kitaeva V.E., Kotov A.S. Series of patients with febrile status epilepticus: clinical manifestations and long-term follow-up. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = *Russian Journal of Child Neurology* 2020;15(1):28–39. (In Russ.).

Введение

Фебрильный эпилептический статус — это обобщающее понятие, включающее как статус фебрильных приступов (в узком смысле), так и любой эпилептический статус, ассоциированный с повышением температуры (которая может повышаться вследствие инфекции или по другим причинам). Тем не менее иногда именно повышенная температура, а не инфекция становится эпилептогенным фактором — например, при эпилептическом синдроме, связанном с фебрильной инфекцией (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES). FIRES — тяжелое заболевание, чаще всего поражающее детей школьного возраста, при котором в течение 2 нед после лихорадки развиваются резистентные к лечению эпилептические приступы с частотой до сотен в день, переходящие в эпилептический статус.

С другой стороны, причиной эпилептического статуса на фоне лихорадки могут быть любые эпилептогенные структурные заболевания головного мозга (в том числе и отрицательные по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)), инфекционные и аутоиммунные заболевания.

Целью нашего исследования было классифицировать пациентов с эпилептическим статусом на фоне лихорадки и изучить их отдаленный прогноз.

Материалы и методы

В исследование вошло 10 пациентов детского и подросткового возраста, госпитализированных в реанимационное отделение, у которых эпилептический статус ассоциировался с лихорадочным процессом. У всех пациентов был собран анамнез, проведен клинический и неврологический осмотр. При проведении электроэнцефалографии (ЭЭГ) применяли модульную систему для комплексной функциональной диагностики Ates Diagnostic с принадлежностями (Ates Medica Device S.R.L., Италия). Результаты ЭЭГ систематизировали согласно международной классификации нарушений по данным ЭЭГ по Luders и Noachtar (2000) [7].

Для выявления структурных поражений головного мозга применялись методы нейровизуализации:

- рентгеновская компьютерная томография с использованием спирального рентгеновского компьютерного томографа Somatom Emotion 16 (Siemens AG, Medical Solutions, Германия);

- МРТ с использованием томографа со сверхпроводящим магнитом Achieva с напряженностью магнитного поля 3 Т и шагом сканирования 3–5 мм (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды);
- нейросонография с применением ультразвукового диагностического аппарата с принадлежностями, вариант исполнения DC-N6 (Mindray, Германия).

Лабораторные анализы проводились в сертифицированной лаборатории ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Были изучены факторы, которые могли привести к развитию эпилептического статуса у пациентов (лихорадка на фоне инфекции, после прививки или без видимых причин).

Для статистической обработки данных использовали программу Microsoft Excel 2016.

Результаты

В исследование было включено 10 пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет. Длительность эпилептического статуса составляла от 1 до 9 дней.

В нашем исследовании лихорадка предшествовала эпилептическому статусу или протекала параллельно с ним (рис. 1).

Как видно из рисунка, всех пациентов условно можно разделить на 3 группы:

- 1) кратковременный период судорог после длительной лихорадки, более характерный для детей в возрасте до 1 года (верхняя часть рисунка). Можно предположить, что в данном случае судороги были в основном манифестацией декомпенсации метаболизма;
- 2) приступы, протекающие одновременно с лихорадкой (что могло быть отражением инфекции, аутоиммунного процесса или др.);
- 3) приступы, развившиеся после длительного периода лихорадки (вероятно, истинный FIRES).

Краткий анамнез пациентов и их состояние при поступлении приведены в табл. 1.

Как видно из таблицы, все пациенты, за исключением 1-го (был направлен в стационар с хирургической патологией), классифицировались врачами по наличию или отсутствию повышенной температуры тела. В 1-м случае установлен диагноз менингоэнцефалита, во 2-м констатировался факт наличия судорог («эпилепсия»).

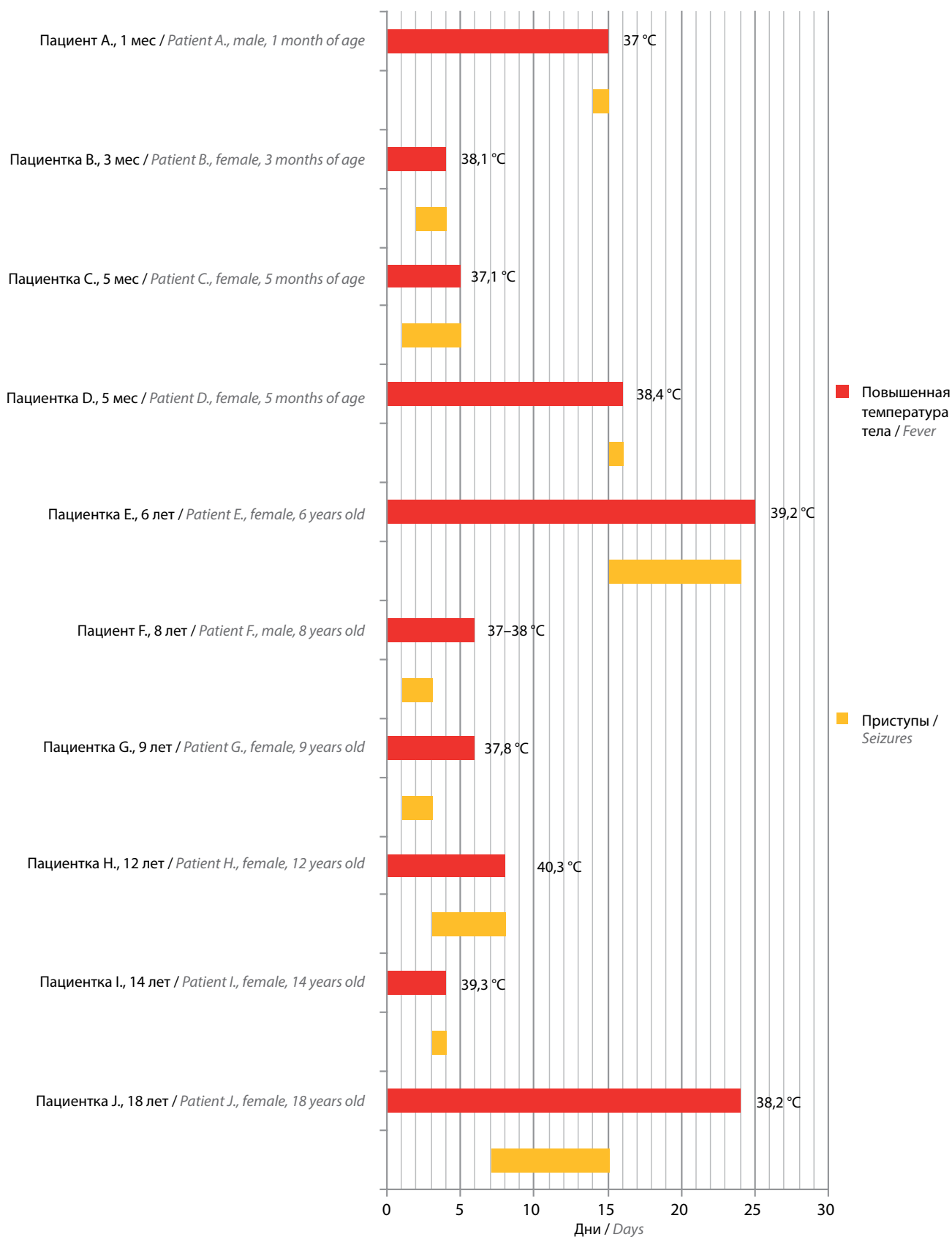


Рис. 1. Длительность лихорадки и судорожных приступов у пациентов. Приведены значения максимальной температуры тела
Fig. 1. The duration of fever and seizures in patients. The figure shows the maximum body temperature

Таблица 1. Состояние пациентов при поступлении
Table 1. The condition of patients at admission

Паци- ент Patient	Краткий анамнез Anamnesis	Диагноз при поступлении Admission diagnosis	Температура тела до развития приступов Temperature (fever) before development of seizures	Приступы при поступлении Seizures at admission
A.	Задержка внутриутробного развития. Кишечная непроходимость с рождения Intrauterine growth retardation. Intestinal obstruction since birth	Кишечная непроходимость Intestinal obstruction	Субфебрильная Subfebrile	Нет (развились в реанимации через 2 нед) No (developed in intensive care after 2 weeks)
B.	Структурное поражение головного мозга (последствия внутриутробной инфекции?) Structural brain damage (effects of intrauterine infection?)	Острая асфиксия (инородное тело?), постгипоксический отек головного мозга Acute asphyxia (foreign body?), posthypoxic cerebral edema	38,1 °C	Нет (развились в реанимации через 2 нед) No (developed in intensive care after 2 weeks)
C.	Острая респираторная вирусная инфекция, на 2-й день – приступы Acute respiratory viral infection, on the 2 nd day – seizures	Вирусный (бактериальный?) менингоэнцефалит. Инфекционно-токсический шок. Отек головного мозга. Судорожный синдром Viral (bacterial?) meningoencephalitis. Toxic shock syndrom. Cerebral edema. Convulsive syndrome	37,1 °C	Да Yes
D.	Острая респираторная вирусная инфекция. Через 2 нед – приступы Acute respiratory viral infection. After 2 weeks – seizures	Эпилепсия. Острая респираторная вирусная инфекция Epilepsy. Acute respiratory viral infection	Субфебрильная (?), точные значения неизвестны Subfebrile (?), exact figures unknown	Да Yes
E.	Острая респираторная вирусная инфекция (кашель), через 2 нед – приступы Acute respiratory viral infection (cough), after 2 weeks – seizures	Пневмония. Менинго-энцефалит. Острый симптоматический судорожный приступ Pneumonia. Meningoencephalitis. Acute symptomatic seizure	Субфебрильная Subfebrile	Да Yes
F.	Не отягощен Without features	Эпилепсия Epilepsy	Субфебрильная (?), точные значения неизвестны Subfebrile (?), exact figures unknown	Да Yes

Окончание табл. 1
End of table 1

Паци- ент Patient	Краткий анамнез Anamnesis	Диагноз при поступлении Admission diagnosis	Температура тела до развития приступов Temperature (fever) before development of seizures	Приступы при поступлении Seizures at admission
Г.	Последствия перинатального поражения центральной нервной системы. Кистозно-глиозные изменения правой гемисферы, двусторонняя атрофия лобных долей. Детский церебральный паралич: спастическая диплегия. За полгода до дебюта – эпизоды онемения щеки и гипертензии. Затем появилось заведение глаз вверх. Установлен диагноз эпилепсии, назначен окскарбазепин. Через 8 дней на фоне приема данного препарата – развитие эпилептического статуса Consequences of perinatal central nervous system damage. Cystic lesions and gliosis of the right hemisphere, bilateral atrophy of the frontal lobes. Cerebral palsy: spastic diplegia. Six months before – episodes of numbness of the cheeks and hypertension were. Then the episodes of the eyes upwards deviation. Epilepsy was diagnosed, oxcarbazepine was prescribed. After 8 days, against the background of treatment, status epilepticus developed	Эпилепсия Epilepsy	Субфебрильная (?), точные значения неизвестны Subfebrile (?), exact figures unknown	Да Yes
Н.	Прививка от гриппа. Через 2 дня – лихорадка, рвота. Еще через 4 дня – судорожные приступы Influenza vaccines. After 2 days – fever, vomiting. After 4 days – seizures	Менингоэнцефалит Meningoencephalitis	40,3 °C	Да Yes
И.	Кишечная инфекция, неуточненной этиологии. Через 3 дня – судорожные приступы Intestinal infection, etiology is not defined. After 3 days – seizures	Менингоэнцефалит. Судорожный синдром. Отек головного мозга с задним вклиниванием. Генерализованная вирусно-бактериальная инфекция Meningoencephalitis. Convulsive syndrome. Cerebral edema with posterior insertion. Generalized viral-bacterial infection	39,3 °C	Да Yes
Л.	4 дня фебрильной температуры, 3 дня субфебрильной температуры, затем судорожные приступы 4 days febrile temperature, 3 days subfebrile temperature, then seizures	Идиопатическая генерализованная эпилепсия с тонико-клоническими приступами и абсансами Idiopathic generalized epilepsy with tonic-clonic seizures and absences	39 °C	Да Yes

За исключением пациентки G. с ранее установленной перинатальной патологией центральной нервной системы, у других пациентов ранее приступы эпилепсии отсутствовали. Неврологический анамнез у большинства пациентов не был отягощен. Два пациента были госпитализированы по причинам, не связанным с судорожными приступами, но способным привести к их возникновению (токсическое поражение центральной нервной системы вследствие длительной кишечной непроходимости, отек головного мозга).

Результаты обследования пациентов в условиях реанимационного отделения приведены в табл. 2.

В нашем исследовании у 7 из 10 пациентов наблюдалась гематурия. При макрогематурии проводились анализы на порфирию, которые были отрицательными. Причинами гематурии могли быть лихорадка, инфекционные поражения мочевыводящей системы (например, у пациентов G. и I. отмечалась бактериурия), нарушения свертываемости крови (например, у пациентов C., I. и J. отмечалась тромбоцитопения и/или низкий уровень фибриногена), а также данные изменения могли быть осложнением катетеризации мочевого пузыря.

Во время госпитализации у пациентки H. по данным МРТ было обнаружено поражение гиппокампов, что является характерной находкой для FIRES (рис. 2).

У вышеописанной пациентки был заподозрен лимбический энцефалит и проведен анализ крови на антитела к NMDA-рецептору (суммарные IgM, IgG, IgA), антинейрональные антитела (HU, YO-1, CV2, PNMA2, Ri, AMPH). Результаты были отрицательными. Тем не менее нельзя полностью исключать аутоиммунную этиологию, поскольку не были исследованы другие антитела (например, к GABA_AR). Наиболее вероятным исходом заболевания в данном случае является эволюция в резистентную медиальную височную эпилепсию, что и произошло в дальнейшем.

Ниже представлены данные ЭЭГ пациентки J. во время госпитализации, демонстрирующие сохранение эпилептиформной активности, несмотря на введение пропофола (рис. 3, 4).

Этот факт показывает фармакорезистентность приступов у пациентки J.

Результаты лечения пациентов в условиях реанимационного отделения приведены в табл. 3.

Как видно из таблицы, на момент перевода из реанимационного отделения (в педиатрическое отделение ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» или в стационар по месту жительства) у 2 пациентов из 10 сохранялась лихорадка, а у 4 — судорожные приступы, что отражает трудности ведения пациентов

Таблица 2. Результаты обследования пациентов в реанимационном отделении

Table 2. Results of examination of patients in the intensive care unit

Пациент Patient	Электроэнцефалография Electroencephalography	Нейровизуализация Neuroimaging	Ликворограмма Liquor analysis	Другие анализы Other analyzes
A.	Не проводилась Not conducted	Нейросонография: признаки церебральной ишемии Neurosonography: signs of cerebral ischemia	Не проводилась Not conducted	—
B.	Генерализованная эпилептиформная активность Generalized epileptiform activity	Рентгеновская компьютерная томография: признаки субарахноидального кровоизлияния, тотального отека головного мозга Computed tomography: signs of subarachnoid hemorrhage, total cerebral edema	Кровь в ликворе Blood in the liquor	—
C.	Неспецифические изменения, периодическое диффузное замедление Non-specific changes, intermittent diffuse slowing	Рентгеновская компьютерная томография: без патологии Computed tomography: no pathology	Норма Normal	Макрогематурия Gross hematuria
D.	Эпилептиформной активности не выявлено Epileptiform activity is not detected	Рентгеновская компьютерная томография: ишемическо-гипоксическое поражение головного мозга Computed tomography: ischemic-hypoxic brain damage	Норма Normal	Гематурия Hematuria

Окончание табл. 2

End of table 2

Пациент Patient	Электроэнцефалография Electroencephalography	Нейровизуализация Neuroimaging	Ликворограмма Liquor analysis	Другие анализы Other analyzes
Е.	Генерализованная эпилептиформная активность с акцентом в лобных и центральных областях Generalized epileptiform activity with emphasis in the frontal and central areas	Рентгеновская компьютерная томография: без патологии Computed tomography: no pathology	Норма Normal	Обнаружены ДНК вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса в крови, антитела к вирусу иммунодефицита человека Detected Epstein–Barr virus and cytomegalovirus DNA in the blood, antibodies to human immunodeficiency virus
Е.	Высокоамплитудный дельта-ритм High amplitude delta-rhythm	Рентгеновская компьютерная томография: инородное тело в левой лобной области Computed tomography: foreign body in the left frontal area	Норма Normal	Макрогематурия Gross hematuria
Г.	Эпилептиформная активность в виде комплексов острая — медленная волна в лобно-височных областях Epileptiform activity as the complexes acute — slow wave in the fronto-temporal areas	Магнитно-резонансная томография: фокусы глиоза правой лобной доли, кортикальная атрофия правой гемисферы, вторичная умеренная асимметричная гидроцефалия Magnetic resonance imaging: foci of gliosis of the right frontal lobe, cortical atrophy of the right hemisphere, secondary moderate asymmetric hydrocephalus	Умеренное повышение уровня белка в ликворе Moderate increase in protein level in liquor	Макрогематурия Gross hematuria
Н.	Замедление основной активности в левых областях, преимущественно в левой теменной и височной области Slowing of the main activity in the left areas, mainly in the left parietal and temporal areas	Магнитно-резонансная томография: структурные изменения обоих гиппокампов Magnetic resonance imaging: structural changes in both hippocampi	Норма Normal	Макрогематурия Gross hematuria
И.	Эпилептиформной активности не выявлено Epileptiform activity is not detected	Магнитно-резонансная томография: картина воспалительного процесса головного мозга — менингоэнцефалита, на фоне которого изменения вещества головного мозга необходимо дифференцировать с геморрагическим пропитыванием и, что менее вероятно, ламинарным некрозом Magnetic resonance imaging: the inflammatory process of the brain — meningoencephalitis; against the background of which changes in the brain substance must be differentiated from hemorrhagic impregnation or, less likely, laminar necrosis	Норма, далее — лимфоцитарный цитоз 25/3 с нарастанием до 309/3 Normal, then — lymphocytic cytosis 25/3 with an increase to 309/3	Гематурия Hematuria
Ж.	Диффузная медленно-волновая активность с акцентом в правой теменно-затылочной и височной областях Diffuse slow-wave activity with an emphasis in the right parietal-occipital and temporal region	Магнитно-резонансная томография: без патологии Magnetic resonance imaging: no pathology	Цитоз 20/3 (12 нейтрофилов, 8 лимфоцитов) Cytosis 20/3 (12 neutrophils, 8 lymphocytes)	Гематурия Hematuria

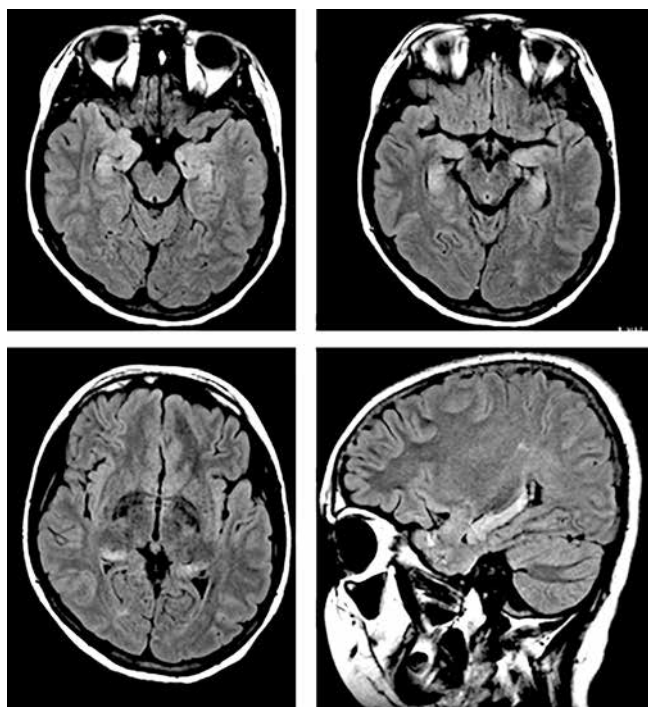


Рис. 2. Пациентка Н. Магнитно-резонансная томография головного мозга: гиперинтенсивность сигнала от гиппокампов. Обращают на себя внимание усиление сигнала от гиппокампов в режиме FLAIR и некоторое увеличение гиппокампов в объеме

Fig. 2. Patient H. Magnetic resonance imaging of the brain: hyperintensity of the signal from the hippocampus. Attention is drawn to the signal amplification from the hippocampuses in FLAIR mode, a slight increase in the hippocampal volume

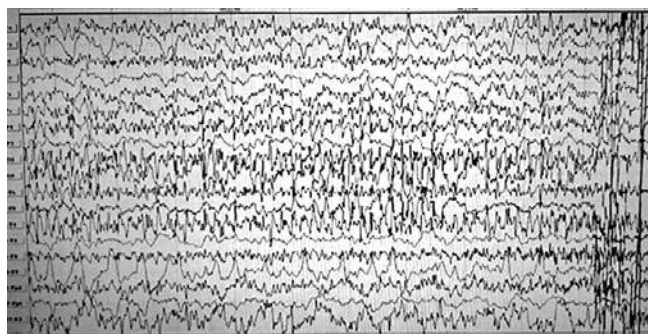


Рис. 3. Пациентка J. Электроэнцефалография на 2-й день госпитализации: регистрируется паттерн судорожного эпилептического приступа, исходящего из задних отделов правой гемисферы, — «зубы акулы»

Fig. 3. Patient J. Electroencephalography on the 2nd day of hospitalization: pattern of a convulsive epileptic seizure emanating from the posterior right hemisphere — “shark teeth”

с фебрильным эпилептическим статусом. Факторами неблагоприятного прогноза были грубые структурные аномалии головного мозга и длительное течение приступов.

Результаты катamnестического наблюдения включенных в исследование пациентов приведены в табл. 4.

Как видно из таблицы, из 8 пациентов с отслеженным катamnезом у 3, несмотря на проводимую терапию, сохранялись эпилептические приступы.

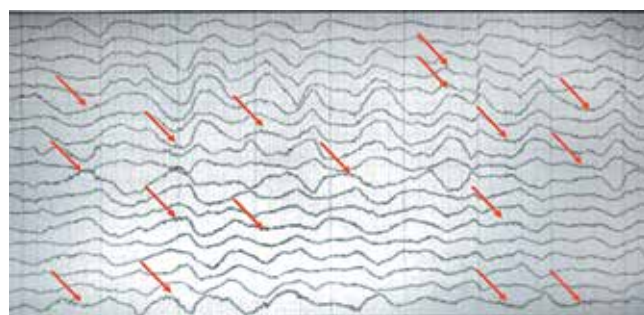


Рис. 4. Пациентка J. Электроэнцефалография на 4-й день госпитализации, во время болюсного внутривенного введения пропорола: на фоне диффузного уплощения основной активности записи все равно регистрируется эпилептиформная активность в виде низкоамплитудных разрядов полиспайков (указана стрелками)

Fig. 4. Patient J. Electroencephalography on the 4th day of hospitalization, during bolus intravenous administration of propofol: in spite of diffuse flattening of the background activity of the record, epileptiform activity is still recorded as a low-amplitude discharges of polyspikes (arrows)

У пациентки I. приступы появились на фоне органического поражения головного мозга, однако затем прекратились без лечения. Ей был поставлен предварительный диагноз острого геморрагического лейкоэнцефалита Херста (рис. 5).

Ниже представлены результаты ЭЭГ пациентки Н. через 2 мес после выписки (рис. 6).

Морфологическим субстратом развившейся резистентной височной эпилепсии у пациентки Н. стал двусторонний склероз гиппокампов (рис. 7).

Обсуждение

Таким образом, при анализе данных включенных в исследование пациентов можно выделить 4 подгруппы:

- 1) кратковременный период судорог на фоне декомпенсации метаболизма, вызванной основным заболеванием (с условно благоприятным прогнозом в отношении приступов);
- 2) приступы как манифестация органического поражения головного мозга или инфекционного заболевания с серьезным прогнозом в отношении как неврологического развития, так и приступов;
- 3) дебют приступов на фоне лихорадки (отсутствие каких-либо других причин для приступов). Прогноз в отношении избавления от приступов вариабелен, необходимо длительное катamnестическое наблюдение, вероятно, в течение многих лет;
- 4) истинный FIRES.

Первое описание разрушительной энцефалопатии с многократными резистентными приступами у детей школьного возраста было представлено G. Lyon и соавт. в 1961 г. [8]. Далее последовал целый ряд описаний схожих клинических случаев, при этом разные авторы давали им различные названия. Наиболее широко известные из них: разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (devastating epileptic encephalopathy in school-aged children, DESC) [9],

Таблица 3. Результаты лечения пациентов в условиях реанимационного отделения
Table 3. The results of the treatment of patients in the intensive care unit

Пациент Patient	Терапия антиэпилептическими препаратами Antiepileptic drug therapy	Диагноз при выписке/перевод в другое отделение Diagnosis at discharge/transfer to another department	Наличие лихорадки при выписке/перевод в другое отделение The presence of fever at discharge/transfer to another department	Наличие судорог при выписке/перевод в другое отделение The presence of seizures at discharge/transfer to another department
A.	Вальпроат Valproate	Судороги новорожденного. Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксически-ишемического генеза. P90 Neonatal seizures. Perinatal central nervous system damage of hypoxic-ischemic genesis. P90	Нет No	Нет No
B.	Вальпроат Valproate	Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние. Смешанная гидроцефалия. Состояние после эпилептического статуса. G96.8 Nontraumatic subarachnoid hemorrhage. Hydrocephalus. Condition after status epilepticus. G96.8	Нет No	Нет No
C.	Вальпроат (развилась крапивница), леветирацетам Valproate (urticaria developed), levetiracetam	Криптогенная фокальная эпилепсия. Состояние после эпилептического статуса и отека головного мозга. G40.2 Cryptogenic focal epilepsy. Condition after status epilepticus and cerebral edema. G40.2	Нет No	Нет No
D.	Вальпроат, леветирацетам Valproate, levetiracetam	Генерализованная идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы. G40.3 Generalized idiopathic epilepsy and epileptic syndromes. G40.3	Нет No	Да Yes
E.	Вальпроат, леветирацетам Valproate, levetiracetam	Текущий эпилептический статус генерализованных судорожных приступов с эволюцией в угасающий эпилептический статус. G41.8 The current status epilepticus with generalized seizures with the evolution to subtle status epilepticus. G41.8	Да Yes	Нет No
F.	Вальпроат, леветирацетам, топирамат Valproate, levetiracetam, topiramate	Криптогенная фокальная эпилепсия, статусное течение Cryptogenic focal epilepsy current as status epilepticus	Да Yes	Да Yes
G.	Вальпроат, леветирацетам Valproate, levetiracetam	Состояние после эпилептического статуса фокальных моторных приступов с нарушением сознания. G40.2 Condition after the status of focal motor seizures with impaired consciousness. G40.2	Нет No	Да Yes
H.	Вальпроат, леветирацетам, карбамазепин Valproate, levetiracetam, carbamazepine	Лимбический аутоиммунный энцефалит. Статус фокальных эпилептических приступов. G04.8 Limbic autoimmune encephalitis. Focal status epilepticus. G04.8	Нет No	Нет No
I.	Вальпроат, леветирацетам Valproate, levetiracetam	Острый геморрагический лейкоэнцефалит Херста Acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst disease)	Нет No	Нет No
J.	Вальпроат, леветирацетам, лакосамид Valproate, levetiracetam, lacosamide	Структурная фокальная эпилепсия на фоне аутоиммунного энцефалита. G41.8 Structural focal epilepsy on the background of autoimmune encephalitis. G41.8	Нет No	Да Yes

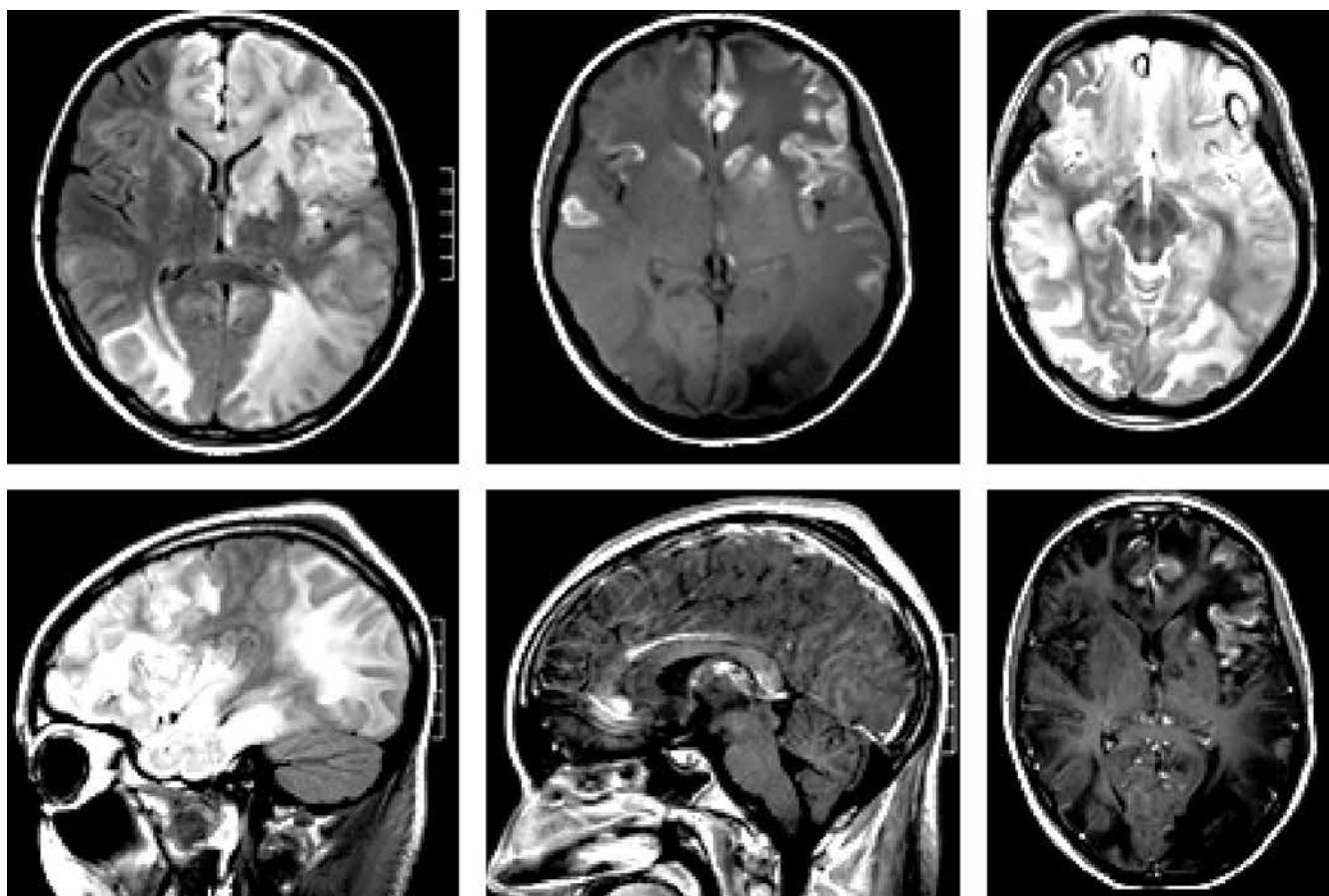


Рис. 5. Пациентка I. с острым геморрагическим лейкоэнцефалитом Херста. Магнитно-резонансная томография головного мозга в разных режимах: картина панэнцефалита с очагами кровоизлияния в веществе головного мозга

Fig. 5. Patient I. with acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst disease). Magnetic resonance imaging of the brain (different modes): panencephalitis with foci of hemorrhage in the brain substance



Рис. 6. Пациентка H. Электроэнцефалография через 2 мес после выписки: регистрируется эпилептиформная активность в виде острых волн, комплексов острая—медленная волна в левой и правой лобно-височных областях независимо

Fig. 6. Patient H. Electroencephalography, 2 months after discharge: epileptiform activity is recorded in the form of sharp waves, acute—slow wave complexes in the left and right fronto-temporal areas independently

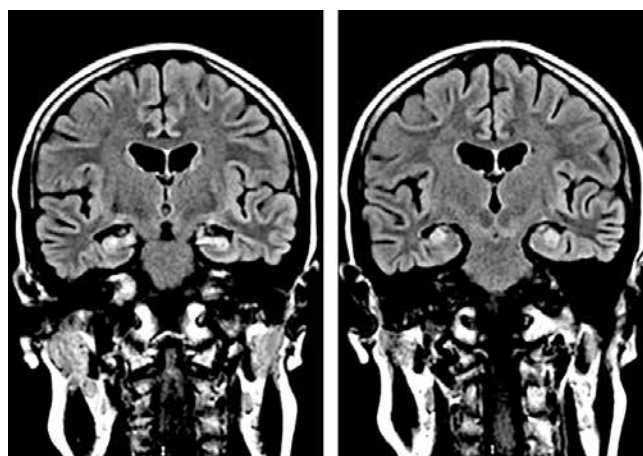


Рис. 7. Пациентка H. Магнитно-резонансная томография головного мозга через 2 мес после выписки: изменение структуры гиппокампов с повышением интенсивности сигнала от них в режиме FLAIR — признак двустороннего склероза гиппокампов

Fig. 7. Patient H. Magnetic resonance imaging of the brain, 2 months after discharge: changes in the structure of the hippocampus with an increase in the intensity of the signal from them in the FLAIR mode — a sign of bilateral hippocampal sclerosis

острый энцефалит с рефрактерными повторными парциальными приступами (acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures, AERRPS) [11], новый рефрактерный эпилептический статус (new onset refractory status epilepticus, NORSE) [14], идиопатическая катастрофическая эпилептическая энцефалопатия (idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy) [3], вызванная лихорадкой рефрактерная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста (fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-age children, FIREE) [10], тяжелый рефрактерный эпилептический статус вследствие предполагаемого энцефалита (severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis, SRSEPE) [6]. Однако наиболее универсальным термином является «эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией» (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES) [5].

На сегодняшний день в мире описано лишь около 100 случаев данного заболевания [12]. Его этиология остается неизвестной.

В подавляющем большинстве случаев у пациентов не выявляется (хотя и подразумевается) инфекционная или аутоиммунная причина развития синдрома, а исходом, как правило, служат выраженное снижение когнитивных функций и резистентная эпилепсия.

Существует несколько теорий развития FIRES. Согласно одной из них возможной причиной являются воспалительные процессы в головном мозге (первичные или вторичные), способствующие эпилептогенезу. Например, воспалительная молекула IL-1-бета обладает проконвульсивной активностью за счет ингибирования обратного захвата глутамата астроцитами и некоторых других свойств [13].

Механизмы, лежащие в основе воспалительного ответа в центральной нервной системе, развившегося после воспаления другой локализации, пока точно не известны, но определенная роль отводится структур-

ным областям головного мозга, лишенным гемато-энцефалического барьера, через которые воспаление вторично возникает в головном мозге [12].

Согласно другим теориям в основе данного заболевания могут лежать аутоиммунные процессы (в исследовании D. Caputo и соавт. (2017) у пациента с FIRES были обнаружены антитела к GABA_AR [4]), метаболические изменения [12] или другие причины.

В нашем исследовании «классический» FIRES (с характерным поражением гиппокампов [2] и переходом заболевания в резистентную медиальную височную эпилепсию [1]) можно диагностировать у пациентки Н., у пациентки J. клиническая картина и исход заболевания также соответствуют данному синдрому, но его дебют пришелся не на школьный возраст, а на 18 лет, что является менее типичным.

Выводы

Полученные результаты иллюстрируют тяжесть течения фебрильного эпилептического статуса у детей: по данным катamnестического наблюдения из 10 пациентов приступы сохранялись как минимум у 3 (еще у 2 детей не удалось собрать катмнез), 5 пациентов принимали антиэпилептические препараты, как минимум у 3 детей была выявлена серьезная инфекционная или органическая патология головного мозга (вирус иммунодефицита человека, детский церебральный паралич, энцефалит Херста). FIRES был диагностирован у 2 пациентов, прогноз у которых остается очень серьезным.

Для повышения эффективности диагностики и лечения фебрильного эпилептического статуса у детей, помимо организационных моментов (улучшение маршрутизации пациентов, повышение доступности диагностического оборудования и лекарств, лабораторных анализов), необходимо и более глубокое понимание патогенеза расстройств, лежащих в основе этого тяжелого клинического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Китаева В.Е., Котов А.С. Эффективность лечения пациентов с длительным течением медиальной височной эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2018;10(3):31–7. [Kitaeva V.E., Kotov A.S. Efficacy of treatment of patients with prolonged course of medial temporal lobe epilepsy. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya = Epilepsy and Paroxysmal Conditions 2018;10(3):31–7. (In Russ.)].
2. Шаталин А.В., Котов А.С., Борисова М.Н. и др. Фебрильный эпилептический статус у ребенка: FIRES-синдром. Описание клинического случая. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2016;10(1):53–6. [Shatalin A.V., Kotov A.S., Borisova M.N. et al. Febrile status epilepticus in a child: FIRES. Case report. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2016;10(1):53–6. (In Russ.)].
3. Baxter P., Clarke A., Cross H. et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. Seizure 2003;12(6):379–87.
4. Caputo D., Iorio R., Vigeveno F., Fusco L. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) with super-refractory status epilepticus revealing autoimmune encephalitis due to GABA(A)R antibodies. Eur J Paediatr Neurol 2018;22(1):182–5. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.11.005.
5. Ismail F.Y., Kossoff E.H. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? Epilepsia

- 2011;52(11):e185–9.
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03293.x.
6. Kramer U., Shorer Z., Ben-Zeev B. et al. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol* 2005;20(3):184–7.
 7. Luders H., Noachtar S. Atlas and Classification of Electroencephalography. Philadelphia: WB Saunders, 2000. 208 p.
 8. Lyon G., Dodge P.R., Adams R.D. The acute encephalopathies of obscure origin in infants and children. *Brain* 1961;84:680–708.
 9. Mikaeloff Y., Jambaqué I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69(1):67–79.
 10. Nabbout R., Mazzuca M., Hubert P. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51(10):2033–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x.
 11. Sakuma H., Fukumizu M., Kohyama J. Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). *No to Hattatsu* 2001;33(5):385–90.
 12. Van Baalen A., Vezzani A., Häusler M., Kluger G. Febrile infection-related epilepsy syndrome: clinical review and hypotheses of epileptogenesis. *Neuropediatrics* 2017;48(1):5–18. DOI: 10.1055/s-0036-1597271.
 13. Vezzani A. Epilepsy and inflammation in the brain: overview and pathophysiology. *Epilepsy Curr* 2014;14(1 Suppl):3–7. DOI: 10.5698/1535-7511-14.s2.3.
 14. Wilder-Smith E.P., Lim E.C., Teoh H.L. et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34(7):417–20.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Е. Китаева / V.E. Kitaeva: <https://orcid.org/0000-0002-9334-8246>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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.

Синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией: отдаленные последствия (собственный опыт наблюдения)

А.В. Дробитова¹, А.Ю. Карась¹, Н.В. Маслова², К.Ю. Мухин³

¹ООО «Эпинеуро»; Россия, 410071 Саратов, ул. Большая Садовая, 151/8;

²кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России»; 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112;

³ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5

Контакты: Анна Владимировна Дробитова annadrobotova@yandex.ru

Синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome, FIRES), встречается очень редко — с частотой примерно 1 случай на 1 млн детского населения. Однако мы согласны с тем, что FIRES распространен более, чем диагностируется. Точный этиопатогенез этого клинического синдрома остается неясным. Существует несколько теорий его происхождения: иммунная, генетическая, воспалительно-опосредованная. Исходы FIRES описаны как неблагоприятные, со смертностью в острую фазу до 30 %, с формированием в последующем, часто сразу после острой фазы, рефрактерной эпилепсии и умственной отсталости у 66–100 % выживших. Несмотря на возрастающее количество публикаций, нерешенными остаются вопросы своевременной диагностики и лечения. Мы приводим собственное наблюдение 6 пациентов, предположительно перенесших FIRES. В исходе заболевания преобладают резистентные формы эпилепсии, когнитивные и поведенческие нарушения. Сохранение приступов и продолженной эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографии способствует развитию когнитивных и поведенческих нарушений. Анализ результатов терапии указывает на наиболее высокую эффективность комбинации карбамазепина/окскарбазепина с другими антиэпилептическими препаратами.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептический статус, фебрильные приступы, синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией, энцефалит, нейропсихологическая диагностика, фокальная эпилепсия, резистентность к терапии

Для цитирования: Дробитова А.В., Карась А.Ю., Маслова Н.В., Мухин К.Ю. Синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией: отдаленные последствия (собственный опыт наблюдения). Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):40–6.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-40-46



FEBRILE INFECTION-RELATED EPILEPSY SYNDROME: LONG-TERM CONSEQUENCES (OWN OBSERVATIONS)

A. V. Drobotova¹, A. Yu. Karas¹, N. V. Maslova², K. Yu. Mukhin³

¹Epineuro LLC, 151/8 Bolshaya Sadovaya St., Saratov 410071, Russia;

²Department of Psychiatry, Narcology, Psychotherapy, and Clinical Psychology, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112 Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012, Russia;

³Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia

Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is an exceedingly rare disorder that affects 1 in 1.000.000 children. However, we believe that FIRES is more common, since many cases remain undiagnosed. The exact pathogenesis of this clinical syndrome is still poorly understood. There are several theories of its development, including immune, genetic, and inflammatory-mediated ones. FIRES is known to have dismal outcomes with a death rate of up to 30 % in the acute phase and subsequent development (often immediately after the acute phase) of refractory epilepsy and mental retardation in 66–100 % of survivors. Despite the increasing number of publications, the problems of timely diagnosis and treatment of such patients have not yet been addressed. We describe 6 patients presumed to have had FIRES. The most common outcomes included drug-resistant epilepsy, as well as cognitive and behavioral disorders. Continuing seizures and epileptiform activity on the electroencephalogram trigger cognitive and behavioral disorders. The analysis of treatment outcomes indicates that combinations of carbamazepine/oxcarbazepine with other antiepileptic drugs are most effective.

Key words: epilepsy, status epilepticus, febrile seizures, febrile infection-related epilepsy syndrome, encephalitis, neuropsychological diagnosis, focal epilepsy, drug resistance

For citation: Drobotova A. V., Karas A. Yu., Maslova N. V., Mukhin K. Yu. Febrile infection-related epilepsy syndrome: long-term consequences (own observations). Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(1):40–6. (In Russ.).

Синдром эпилепсии, связанный с фебрильной инфекцией (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome, FIRES), представляет собой форму эпилептической энцефалопатии, выделенную Международной противозепилептической лигой в самостоятельную нозологическую единицу, диагностические критерии которой несколько различаются у авторов, опубликовавших собственные клинические наблюдения [6, 8, 12]. Однако основными являются следующие критерии:

- 1) возраст дебюта заболевания 4–11 лет;
- 2) ранее неврологически здоровые дети;
- 3) начало заболевания с гипертермии, но без признаков интракраниальной инфекции;
- 4) начало с длительного тяжелого эпилептического статуса/серии приступов с последующим переходом в фокальную, часто резистентную, эпилепсию с латентным периодом или без него.

Также некоторые авторы критерием исключения считают возраст менее 2 лет, другие не считают обязательным критерием тяжелый рефрактерный статус, а включают и пациентов с повторными приступами. На наш взгляд, авторы не противоречат друг другу, а дополняют общую картину. Вероятно, это связано с недостаточным накопленным опытом наблюдений пациентов с FIRES.

По данным литературы, FIRES встречается очень редко — с частотой примерно 1 случай на 1 млн детского населения [13]. Однако мы согласны с тем, что синдром распространен более, чем диагностируется [1].

Исторически при описании подобных пациентов авторы использовали различные определения, которые в основном либо отражали последующее развитие резистентной эпилепсии, либо указывали на возможный патогенез заболевания. Впервые синдром был обозначен как “acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures” (AERRPS) — острый энцефалит с рефрактерными повторяющимися парциальными приступами [10]. Встречаются и другие определения: “severe refractory status epilepticus due to presumed encephalitis” — тяжелый рефрактерный эпилептический статус ввиду предполагаемого энцефалита [9], “idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy” — идиопатическая катастрофическая эпилептическая энцефалопатия [2], “new-onset refractory status epilepticus” (NORSE) — впервые возникший рефрактерный эпилептический статус [14], “devastating epileptic encephalopathy in school-aged children” (DESC) — разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста [6], и, наконец, “febrile infection-related epilepsy syndrome” (FIRES) — синдром эпилепсии, индуцированный фебрильной инфекцией [12, 13].

В настоящее время в научной литературе общепринято использовать термин FIRES.

Условно выделяют несколько фаз заболевания: острую (непосредственно серия приступов/эпилепти-

ческий статус), латентный период («светлый промежуток», необязательная фаза у многих больных) и отдаленный период (последствия).

Точный этиопатогенез FIRES остается неясным. Существует несколько теорий его происхождения: иммунная [11, 12], генетическая и воспалительно-опосредованная, каждая из которых лишь частично находит подтверждения в крупных исследованиях. По данным публикаций, инфекционный агент при FIRES обнаружить не удастся, несмотря на проведение множества тестов: на вирус простого герпеса, энтеровирусы, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, аденовирус, вирусы кори, гриппа и парагриппа, микоплазмы. Против инфекционной природы синдрома также свидетельствуют данные биопсии мозга (проведенной посмертно), согласно которым патогистологические признаки энцефалита отсутствуют, а выявляется лишь глиоз либо структурных изменений вовсе не имеется [12]. Попытки доказать иммунный механизм также не имеют полного успеха — тесты на различные аутоантитела (в том числе к NMDA-, AMPA-, ГАМК-рецепторам и др.) в подавляющем большинстве случаев оказываются отрицательными, а иммунотерапия — практически неэффективной [4, 5, 9].

В последние годы получены данные об успехах в лечении с помощью кетогенной диеты [6, 7], что в некоторой степени может свидетельствовать о генетических основах заболевания.

Интересно, что данные магнитно-резонансной терапии (МРТ) в острую фазу заболевания оказываются отрицательными у подавляющего большинства пациентов, лишь в некоторых случаях выявляется гиперинтенсивность сигнала преимущественно височных областей, а также базальных ганглиев и островка [6, 9, 12], вероятно, вторичного характера вследствие длительной эпилептиформной активности. Но в дальнейшем примерно у 50 % пациентов удастся обнаружить одно- или двусторонние структурные изменения в виде диффузной атрофии, у 30 % — гиперинтенсивность сигнала в области гиппокампа [3].

Исходы FIRES описаны как неблагоприятные (неутешительные), со смертностью в острую фазу до 30 % [4, 5, 12], с формированием рефрактерной эпилепсии в последующем, часто сразу после острой фазы [10], и умственной отсталости у 66–100 % выживших [4, 6]. Не было показано связи продолжительности острой фазы и тяжести исходов [5], однако связь между умственной отсталостью и длительностью и тяжестью заболевания существует. Среди выживших пациентов (с поведенческими нарушениями или без них) сохранность когнитивных функций отмечалась лишь в 18–30 % (максимально) случаев [4, 5]. Исследователи отмечали, что даже у этих пациентов уровень обучаемости (когнитивные функции, память, внимание)

не восстанавливался до прежнего [4, 6]. Для оценки психических функций детей использовался стандартный набор психометрических шкал (шкала Векслера для оценки интеллекта, тест запоминания 10 слов для оценки памяти, корректурные пробы, таблицы Шульте для оценки внимания и т.п.). Есть указания на использование опросника для родителей с целью оценки поведения детей, по результатам которого выявили когнитивный дефицит, дефицит внимания, нарушение функций памяти, нарушение исполнительских функций той или иной степени выраженности.

Некоторые дети, перенесшие FIRES, в связи с нарушениями поведения нуждаются в лечении антидепрессантами и антипсихотиками.

Несмотря на возрастающее количество публикаций, по-прежнему нерешенными остаются вопросы своевременной диагностики и лечения как синдрома в острой фазе, так и последующей резистентной эпилепсии, формирующейся у большинства пациентов.

В качестве примера отдаленных последствий приводим собственные наблюдения 6 пациентов, предположительно перенесших FIRES.

Наши данные представлены в таблице. У всех пациентов диагноз поставлен клинически, ретроспективно и предположительно.

Среди наблюдаемых нами пациентов распределение по полу было равномерным: 3 пациента мужского пола и 3 — женского (50 и 50 % соответственно). Средний возраст дебюта составил 8,2 года. Самый ранний дебют отмечался в 10 мес. Все пациенты имели нормальное психомоторное развитие до начала заболевания. Перинатальный анамнез существенно отягощен не был.

В некоторых публикациях есть указание на отягощенный семейный анамнез по эпилепсии и фебрильным судорогам, у наших же пациентов наследственность не была отягощена. У всех пациентов в дебюте отмечались признаки неуточненной инфекции в виде повышения температуры тела до фебрильных значений, у некоторых — катаральные явления.

Во всех случаях нейроинфекция была исключена, результаты неоднократных исследований ликвора были в пределах нормы (0–6 клеток в 1 мкл, нормальные уровни сахара и белка).

На период наблюдения средний возраст пациентов составил 22,5 года, период наблюдения — от 4 до 28 лет.

Клинические случаи

Пациент № 1, мужского пола. Возраст на момент наблюдения — 26 лет. Работает слесарем-ремонтником. Дебют заболевания в 12 лет на фоне острой респираторной вирусной инфекции с фебрильной температурой тела в течение недели, развились серия судорожных приступов, нарушение памяти и координаторные расстройства. Приступы купированы в стационаре, а тяжелые

расстройства памяти и координации сохранялись еще на протяжении 6 мес. «Светлый промежуток» составил 1 год. Приступы сохраняются и на сегодняшний день в виде слуховой ауры, нарушения сознания, автоматизмов с частотой 1 раз в 2 нед, а также регистрируются вторично-генерализованные (билатеральные судорожные) приступы с частотой 2 раза в месяц. В неврологическом статусе выявляются асимметрия носогубных складок и девиация языка влево, другой очаговой симптоматики нет. По данным МРТ головного мозга (1,5 Т) структурных изменений вещества мозга не обнаружено. По данным видеоэлектронцефалографического мониторинга (ВЭМ) выявлено нерегулярное региональное замедление основной активности в правой височной области в бодрствовании, во сне высоким индексом регистрируется региональная эпилептиформная активность в правой височной (лобно-височной) и левой височной областях (изолированно). Получает комбинированную терапию — вальпроат 1000 мг/сут и окскарбазепин 1200 мг/сут. По заключению психиатра психических расстройств не выявлено. По результатам нейропсихологической диагностики коэффициент интеллекта (IQ) равен 95 баллов, что соответствует возрастной норме (вербальный IQ = 84 балла, невербальный IQ = 110 баллов). Невербальный интеллект развит значительно лучше вербального. В целом с заданиями справляется, показывает средний уровень, однако отмечаются инертность психических процессов, истощаемость, трудности переключения внимания.

Пациент № 2, мужского пола. Возраст на момент наблюдения — 17 лет. Дебют в 12 лет на фоне острой респираторной вирусной инфекции, повышения температуры тела до 40 °C, развилась длительная серия приступов в виде галлюцинаций и психомоторного возбуждения. «Светлый промежуток» составил 4 мес, затем отмечен судорожный приступ. В настоящее время наблюдаются приступы в виде нарушения сознания, асимметричного тонического напряжения верхней половины туловища, конечностей, отведения головы и глаз в сторону, а также судорожные приступы с потерей сознания, постприступным психомоторным возбуждением от 15 мин до 3 ч частотой до 3–4 приступов в месяц. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. По данным МРТ головного мозга (1,5 Т) выявлены латероventрикулоасимметрия $D > S$, асимметрия ножек гиппокампа (ширина D — 1,4 см, ширина S — 1,2 см). По данным ВЭМ во сне регистрируется периодическое аритмичное тета-дельта-замедление корковой активности в лобно-височных отведениях с распространением на теменные области правого полушария, а также в левой лобно-центрально-височной области билатерально; низким индексом регистрируется региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая — медленная волна в левой лобно-центрально-височной области. Принимает карбамазепин 1600 мг/сут

Характеристики 6 пациентов, предположительно перенесших FIRES

Characteristics of 6 patients presumed to have had FIRES

№ No.	Возраст, лет Age, years	Возраст дебюта Age at onset	Длительность «светлого промежутка» Duration of symptom-free period	Приступы Seizures	Патологическая активность на электроэнцефалограмме Pathological activity on the electroencephalogram	Терапия Therapy
1	26	12 лет 12 years	1 год 1 year	1. Слуховая аура, нарушение сознания, автоматизмы. 2. БСП 1. Auditory aura, impaired consciousness, automatisms. 2. BCS	Правая и левая височные области (изолированно) Right and left temporal areas (isolated)	Депакин хроно 1000 мг/сут + трилептал 1200 мг/сут Depakine chrono 1000 mg/day + trileptal 1200 mg/day
2	17	12 лет 12 years	4 мес 4 months	1. Тонические аксиальные спазмы. 2. БСП 1. Tonic axial spasms 2. BCS	Левая и правая лобно-височные области Left and right frontotemporal areas	Финлепсин ретард 1600 мг/сут + кеппра 2000 мг/сут Finlepsin retard 1600 mg/day + keppra 2000 mg/day
3	35	7 лет 7 years	2 мес 2 months	1. С нарушением сознания, сложными автоматизмами. 2. БСП (в анамнезе) 1. With impaired consciousness, complex automatisms. 2. History of BCS	Левая и правая височные области (изолированно) Left and right temporal areas (isolated)	Кеппра 2000 мг/сут + тегретол ЦР 600 мг/сут Keppra 2000 mg/day + tegretol CR 600 mg/day
4	19	9 лет 9 years	Нет None	1. Предчувствие, расширение зрачков, нарушение сознания. 2. С тоническим напряжением в правой ноге. 3. БСП 1. Premonition, dilated pupils, impaired consciousness. 2. With tonic tension in the right leg. 3. BCS	Правая и левая височно-лобные области Right and left frontotemporal areas	Топирамат 200 мг/сут + финлепсин 1600 мг/сут + клоназепам 1 мг/сут Topiramate 200 mg/day + finlepsin 1600 mg/day + clonazepam 1 mg/day
5	12	8 лет 8 years	3 мес 3 months	1. Чувство жара, повторяющиеся мысли или зрительные образы, нарушение сознания. 2. Приступы с нарушением сознания, автоматизмами и последующим сном. 3. БСП 1. Feeling of heat, repetitive thoughts or visual images, impaired consciousness. 2. Seizures with impaired consciousness, automatisms, after the seizure – sleep. 3. BCS	Правая и левая лобно-височная области, латеральные лобно-теменные области Right and left frontotemporal areas, lateral frontoparietal areas	Файкомпа 8 мг/сут + трилептал 900 мг/сут Fycompa 8 mg/day + trileptal 900 mg/day
6	26	10 мес 10 months	Нет None	Ремиссия 5 лет. В анамнезе: 1) приступы с нарушением сознания, версивные, автоматизмы; 2) БСП Remission for 5 years. History of: 1) seizures with impaired consciousness, versive seizures, automatisms; 2) BCS	В настоящее время не регистрируется No pathological activity is currently registered	Финлепсин ретард 500 мг/сут Finlepsin retard 500 mg/day

Примечание. БСП – билатеральные судорожные приступы.

Note. BCS – bilateral convulsive seizures.

и леветирацетам 2000 мг/сут. Осмотрен психиатром, психических расстройств не выявлено, однако преобладают поведенческие нарушения: дурашлив, постоянно ругается с матерью, просьбы врача выполняет избирательно. Когнитивные функции снижены до нижних пределов возрастной нормы. Ввиду поведенческих нарушений принимает нейролептик в небольших дозах. По заключению нейропсихолога IQ = 78 баллов, что соответствует промежуточному значению между нормой и интеллектуальным дефектом (вербальный IQ = 75 баллов, невербальный IQ = 80 баллов). Преобладает инертность психических процессов, выполняет задания в большинстве случаев правильно, но очень медленно, снижена концентрация внимания, быстро истощается; отмечаются элементы нарушения логического мышления.

Пациент № 3, женского пола. Возраст на момент наблюдения — 35 лет. Дебют в 7 лет на фоне острой респираторной вирусной инфекции, повышения температуры тела до 38 °C, во сне развился судорожный эпилептический статус. «Светлый промежуток» составил 2 мес, затем развился судорожный приступ, несмотря на терапию бензоналом. В настоящее время сохраняются приступы с нарушением и/или потерей сознания, сложными автоматизмами, после приступов дезориентирована, неадекватна, периодически частота приступов достигает ежедневных. В неврологическом статусе отмечаются оживление рефлексов с рук, высокие рефлексы с ног, умеренные координаторные нарушения. По данным МРТ головного мозга (3 T) выявлены структурные изменения в медиальных отделах полюса левой височной доли, субкортикальном белом веществе левой лобно-теменной доли. По данным ВЭМ средним индексом в бодрствовании и высоким индексом во сне регистрируется региональное замедление фоновой активности в левой височной области с формированием эпилептиформной активности в виде острых волн, а также независимо в правой височной области невысоким индексом, во сне с распространением на лобные области. В связи с резистентностью к лекарственной терапии и структурными нарушениями по данным МРТ пациентка была консультирована проф. Н. Хольтхаузен (Германия) для решения вопроса о возможности хирургического лечения; Н. Хольтхаузен впервые высказал предположение о FIRES у этой больной. Принимает леветирацетам 2000 мг/сут и карбамазепин 600 мг/сут. По заключению психиатра имеются умеренно выраженные изменения личности. Для коррекции поведенческих расстройств принимает антипсихотик. По результатам нейропсихологической диагностики IQ = 94 балла, что соответствует норме (вербальный IQ = 103 балла, невербальный IQ = 84 балла). Отмечаются инертность, истощаемость психических процессов, снижение критических способностей, негрубые мнестические нарушения.

Пациент № 4, женского пола. Возраст на момент наблюдения — 19 лет. Дебют в 9 лет. На фоне повыше-

ния температуры тела до 38,5 °C, легких катаральных явлений развились эпилептический статус, кома I степени. «Светлого промежутка» не наблюдалось. По выходу из эпилептического статуса частота генерализованных тонико-клонических приступов составляла 5–6 раз в сутки. С течением времени на фоне подбора терапии (различные комбинации антиэпилептических препаратов) частота приступов снизилась. В настоящее время пациентка указывает на приступы с предчувствием (не может объяснить), нарушением сознания, расширением зрачков, без нарушения сознания, с тоническим напряжением в правой ноге, а также вторично-генерализованные (билатеральные судорожные) приступы с потерей сознания. Частота нерегулярная — до 3–5 раз в день, 15 дней в месяц, отмечается катамениальная зависимость. В неврологическом статусе — снижение интеллекта, навязчивости (часто вздыхает), нистагм в крайних отведениях, больше при взгляде влево, легкая дизартрия, рефлексы оживлены, с ног высокие, легкая пирамидная недостаточность в правой руке (пробу на адиадохокinez и пальценосовую выполняет хуже справа), в позе Ромберга неустойчива. МРТ головного мозга (1,5 T) не показала структурных изменений головного мозга. По данным ВЭМ выявлена региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая — медленная волна в височно-лобной области высоким индексом в бодрствовании с дальнейшим нарастанием во сне, периодами продолженная, на фоне нерегулярного регионального замедления тета- и дельта-диапазона. Изолированно регистрируется аналогичная активность в правой лобно-височной области. Терапия в настоящее время: топирамат 200 мг/сут, карбамазепин 1600 мг/сут, клоназепам 1 мг/сут (при учащении приступов), добавлен леветирацетам до 2000 мг/сут. При осмотре психиатром выявлены выраженное интеллектуальное снижение, эмоционально-волевые нарушения. По данным нейропсихологической диагностики отмечены выраженная инертность психических процессов, истощаемость, трудности переключения внимания, снижение способности к абстрагированию, обобщению, исключению, сложности при составлении рассказа по сюжетным картинкам, нарушение мнестических процессов. IQ = 69 баллов, что соответствует легкой степени интеллектуального дефекта, верхняя граница (вербальный IQ = 74 балла, невербальный IQ = 66 баллов). Осведомленность низкая, в бытовых ситуациях разбирается несколько лучше. Не может решить простые арифметические задачи. Затруднение вызывает сравнение понятий, находит обобщающее слово только в самых простых случаях, также не может объяснить значение слов, дает короткие ответы, не отражающие смысла слова. В невербальной части теста также наблюдаются значительные затруднения практически во всех заданиях. С трудом находит недостающие детали на картинках, узоры из кубиков выполняет только простые, составление узоров из 9 кубиков недоступно.

Рассказы по картинкам составляет только несложные, в более сложных случаях не понимает смысла изображенного на картинках. Из 4 фигур, которые надо сложить по частям, может составить только одну, первую.

Пациент № 5, мужского пола. Возраст на момент наблюдения — 12 лет. Дебют в 8 лет. На фоне фебрильной температуры тела при отсутствии других признаков заболевания во сне развилась серия генерализованных судорожных приступов. Был дезориентирован, возбужден, не узнавал мать. «Светлый промежуток» составил 3 мес, затем развился фокальный приступ с остановкой взгляда, улыбкой на лице, потерей равновесия (оседание), постприступным сном. Далее приступы повторялись с частотой 1 раз в 7–14 дней. На фоне подбора терапии и высокой частоты приступов не мог учиться. В настоящее время приступы могут быть серийными, имеют циклоэпилептическое течение, 3 типов: 1) предчувствие (предупреждает о начале), застывание, чувство жара, повторяющиеся мысли или зрительные образы; 2) вторично-генерализованные (билатеральные судорожные) с потерей сознания; 3) с нарушением сознания, автоматизмами, последующим сном. В неврологическом статусе выявлены легкие когнитивные нарушения, дизартрия. По данным МРТ головного мозга (1,5 Т) структурных изменений вещества мозга не обнаружено. По данным ВЭМ выявлено нерегулярное региональное замедление основной активности тета- и дельта-диапазона по лобным областям, во сне по лобно-височным областям билатерально; во сне и перед сном единичные острые потенциалы в правой лобно-височной области; во сне региональная активность в виде сгруппированных острых волн (полипики) в центральной и латеральных лобно-теменных областях низким индексом. На фоне лечения перампанелом 8 мг/сут и окскарбазепином 900 мг/сут частота и тяжесть приступов снизились более чем на 50 %, пациент снова обучается в школе. При осмотре психиатром отмечены умеренно выраженные когнитивные нарушения. По заключению нейропсихолога отмечаются инертность психических процессов, истоощаемость, трудности переключения внимания, нарушения долго- и кратковременной памяти. IQ = 87 баллов, что соответствует возрастной норме (вербальный IQ = 86 баллов, невербальный IQ = 90 баллов). Осведомленность не очень высокая, понятливость на среднем уровне. Арифметические задачи смог решить только простые, есть сложности с восприятием информации на слух и удержанием ее в оперативной памяти.

Пациент № 6, женского пола. Возраст на момент наблюдения — 26 лет. Дебют в 10 мес. В настоящее время учится в ветеринарном колледже. На фоне повышения температуры тела до 39,4 °C развился эпилептический бессудорожный статус в виде длительного (около суток) нарушения сознания, заведения глаз вверх, слюнотечения. «Светлый промежуток» отсутствовал. Приступы с потерей сознания, тоническим компонен-

том продолжались, частотой до нескольких раз в неделю. Постепенно их частота снизилась на фоне приема бензонала, к 15 годам они прекратились. С 20 лет пациентка переведена на карбамазепин. В неврологическом статусе — левосторонняя пирамидная недостаточность в виде повышения рефлексов и снижения силы в конечностях до 4 баллов. По данным МРТ головного мозга (1,5 Т) очаговых изменений не выявлено, умеренно расширены субарахноидальные конвексимальные пространства и борозды в области лобных и теменных долей. В настоящее время по данным ВЭМ сна эпилептиформной, патологической активности не отмечено. Психиатр диагностирует легкие когнитивные нарушения. В настоящее время пациентка принимает карбамазепин 500 мг/сут. Период ремиссии приступов составляет 10 лет. По заключению нейропсихолога выявлены истоощаемость психических процессов, трудности переключения внимания, нарушения долго- и кратковременной памяти, снижение способности к абстрагированию, обобщению, исключению, сложности при составлении рассказа по сюжетным картинкам. IQ = 82 балла, что соответствует нижней границе возрастной нормы (вербальный IQ = 89 баллов, невербальный IQ = 74 балла). Достаточный уровень осведомленности и понятливости. В арифметическом тесте справляется только с простыми задачами. Словарный запас несколько снижен. Наблюдаются трудности в анализе деталей изображения, поэтому испытуемой было сложно работать в тестах на нахождение недостающих деталей, составление рассказов по сюжетным картинкам.

Необходимо отметить, что все пациенты после выписки из стационара, окончания острого периода получали регулярную антиэпилептическую терапию, что не предотвратило развития приступов.

Таким образом, представленные пациенты в целом соответствуют критериям FIRES. В исходе основного заболевания преобладают резистентные формы эпилепсии, когнитивные и поведенческие нарушения, что не противоречит данным литературы.

Важно заметить, что наименее выраженные когнитивные и поведенческие нарушения были выявлены у пациента, находящегося в ремиссии. Это может свидетельствовать о том, что не только повреждение головного мозга в острый период обуславливает тяжесть нарушений, но и прогрессирование эпилепсии в дальнейшем. Чем тяжелее и дольше протекает эпилепсия, тем более выражены нарушения интеллекта и поведения у пациентов.

Психические нарушения у наших пациентов сходны с нарушениями, описываемыми в имеющихся публикациях, 2 из них получают терапию нейролептиками для коррекции поведенческих и эмоциональных расстройств.

При анализе подбора терапии у наших пациентов становится очевидным, что наилучший эффект достигается при комбинации карбамазепина/окскарбазепина с другими антиэпилептическими препаратами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис Лтд, 2011. С. 243–251. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Kholin A.A. Destructive epileptic encephalopathy at children of school age. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes at children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 243–251. (In Russ.)].
2. Baxter P., Clarke A., Cross H. et al. Idiopathic catastrophic epileptic encephalopathy presenting with acute onset intractable status. *Seizure* 2003;12:379–87. DOI: 10.1016/S1059-1311(02)00340-0.
3. Kramer U., Chi C., Lin K. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia* 2011;52(11):1956–65. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03250.x.
4. Kramer U., Shorer Z., Ben-Zeev B. et al. Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis. *J Child Neurol* 2005;20:184–7. DOI: 10.1177/08830738050200030301.
5. Lin J.J., Lin K.L., Wang H.S. et al. Analysis of status epilepticus related presumed encephalitis in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:32–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.05.007.
6. Mikaeloff Y., Jambaque I., Hertz-Pannier L. et al. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudoencephalitis. *Epilepsy Res* 2006;69:67–9. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.01.002.
7. Nabbout R., Mazzuca M., Hubert P. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010;51:2033–7. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x.
8. Nabbout R., Vezzani A., Dulac O., Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10:99–108. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70214-3.
9. Sahin M., Menache C., Holmes G., Riviello J. Outcome of severe refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2001;42:1461–7. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.21301.x.
10. Sakuma H., Fukumizu M., Kohyama J. Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS). *No to Hattatsu* 2001;33(5):385–90. DOI: 10.3805/jjes.28.422.
11. Specchio N., Fusco L., Claps D., Vigeveno F. Epileptic encephalopathy in children possibly related to immune-mediated pathogenesis. *Brain Devel* 2010;32:51–56. DOI: 10.1016/j.braindev.2009.09.017.
12. Van Baalen A., Häusler M., Boor R. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia* 2010;51(7):1323–8. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02535.x.
13. Van Baalen A., Häusler M., Plecko-Startinig B. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics* 2012;43(4):209–16. DOI: 10.1055/s-0032-1323848.
14. Wilder-Smith E., Lim E., Teoh H. et al. The NORSE (new-onset refractory status epilepticus) syndrome: defining a disease entity. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34(7):417–20.

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

Клинико-электроэнцефалографическая характеристика нейродегенерации с накоплением железа в мозге 5-го типа у детей на примере 5 случаев

Н.Ю. Перунова¹, М.Ю. Бобылова², Т.М. Прыгунова³

¹ООО МКДЦ «Альфа-ритм»; Россия, 620102 Екатеринбург, ул. Белореченская, 21;

²ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

³ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»; Россия, 603136 Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Нейродегенеративное заболевание с накоплением железа 5-го типа (ОМIM: 300894) проявляется эпилепсией с дебютом в раннем детском возрасте, умственной отсталостью со стереотипиями, напоминающими синдром Ретта, двигательными нарушениями, которые в детском возрасте проходят под маской детского церебрального паралича, а с подросткового возраста усиливаются проявления паркинсонизма и развиваются осложнения в виде торсионной дистонии.

Представлены истории болезни 5 пациенток в возрасте от 2,5 до 6 лет. Родственных связей между семьями пациенток не выявлено. Формирование моторных навыков было нарушено у всех детей: передвигаются ползанием 4 пациентки из 5, самостоятельная ходьба отсутствует у всех пациенток. Речевое развитие с выраженными нарушениями в 100 % случаев — экспрессивная речь отсутствует, понимание речи снижено. В поведении отмечаются нарушение контакта, множественные стереотипии. Навыки самообслуживания не развиты.

В неврологическом статусе выявлены равномерный симметричный парез 3–4 балла (в 100 % случаев), повышение мышечного тонуса по экстрапиримидному типу (40 % случаев), диффузная гипотония мышц в сочетании с атаксией (40 % случаев). У 1 пациентки (с преобладанием в клинической картине аутистическоподобного поведения) двигательные нарушения отсутствуют.

Магнитно-резонансная томография выявила неспецифические изменения в 100 % случаев (диффузная корково-подкорковая атрофия, вторичная гидроцефалия ex vacuo). У 1 пациентки при проведении повторной магнитно-резонансной томографии в возрасте 6 лет выявлен гипоинтенсивный сигнал в черном веществе и бледных шарах в T2-режиме.

Эпилепсия отмечается в 100 % случаев: синдром Веста (1 пациентка), синдром Леннокса—Гасто (1 случай), фокальная эпилепсия с асимметричными тоническими приступами (1 случай), фокальная эпилепсия с фебрильно-провоцируемыми генерализованными тонико-клоническими приступами (2 случая). Ремиссия более 1 года достигнута у 4 пациенток из 5. Выявлены следующие электроэнцефалографические паттерны до лечения: гипсаритмия с трансформацией в эпилепсию с паттерном продолженной спайк-волновой активности во сне (1 случай), мультирегиональная эпилептиформная активность с тенденцией к диффузному распространению и преобладанием в лобной области (3 случая), региональная эпилептиформная активность в лобно-центральной области (1 случай).

Стартовая терапия базовыми препаратами была высокоэффективной с достижением ремиссии в 3 случаях, в 1 случае ремиссия была достигнута на фоне гормональной терапии, в 1 случае отмечено сохранение приступов на фоне политерапии антиэпилептическими препаратами. На фоне лечения интериктальная эпилептиформная активность блокировалась полностью в 2 случаях, у остальных больных трансформировалась в доброкачественные эпилептиформные паттерны детства (3 случая).

Ключевые слова: редкое заболевание, наследственно-дегенеративное заболевание базальных ядер, тяжелая эпилепсия детства, доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, накопление железа в бледном шаре и черном веществе, дистония—паркинсонизм, леводопа, генетическая деменция, синдром Ретта с накоплением железа в базальных ядрах, мутация в гене WDR45, признак «глаза тигра» на магнитно-резонансной томограмме

Для цитирования: Перунова Н.Ю., Бобылова М.Ю., Прыгунова Т.М. Клинико-электроэнцефалографическая характеристика нейродегенерации с накоплением железа в мозге 5-го типа у детей на примере 5 случаев. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):47–61.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-47-61



CLINICAL AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF NEURODEGENERATION WITH BRAIN IRON ACCUMULATION TYPE 5 IN CHILDREN ON THE EXAMPLE OF 5 CASES

N. Yu. Perunova¹, M. Yu. Bobylova², T. M. Prygunova³

¹Medical Consultative and Diagnostic Center “Alpha-rhythm”; 21 Belorechenskaya St., Yekaterinburg 620102, Russia;

²Svt. Luka’s Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

³Nizhny Novgorod Regional Children’s Clinical Hospital; 211 Vanaeva St., Nizhniy Novgorod 603136, Russia

Neurodegenerative disease with brain iron accumulation type 5 (OMIM: 300894) manifests itself with early-onset epilepsy, mental retardation with stereotypies that resemble Rett syndrome, and motor disorders under the mask of cerebral palsy in childhood; since adolescence, patients usually have aggravation of parkinsonism and develop complications, such as torsion dystonia.

We analyzed medical records of 5 female patients aged between 2.5 and 6 years. There were no family relationships between patients' families. All children had problems with their motor skills: 4 out of 5 patients could only crawl; none of them could walk independently. We also observed severe speech disorders in these patients: they had no expressive speech along with reduced understanding of speech. Their behavior was characterized by contact disorders and multiple stereotypies. All children had no self-service skills.

The assessment of neurological status demonstrated uniform symmetrical paresis (score 3–4; 100 % of cases), increased muscle tone of the extra-pyramidal type (40 % of cases), and diffuse muscle hypotension with ataxia (40 % of cases). One patient (with autistic-like behavior) had no motor disorders.

Magnetic resonance imaging showed non-specific changes in 100 % of cases (diffuse cortical/subcortical atrophy, secondary hydrocephalus ex vacuo). One patient was found to have hypointense signal in the substantia nigra and globus pallidus on follow-up T2-weighted magnetic resonance images obtained at the age of 6 years.

All patients presented with epilepsy: West syndrome ($n = 1$), Lennox–Gastaut syndrome ($n = 1$), focal epilepsy with asymmetric tonic seizures ($n = 1$), and focal epilepsy with febrile generalized tonic-clonic seizures ($n = 2$). Remission for more than 1 year was achieved in 4 out of 5 patients. The following electroencephalographic patterns were identified before treatment initiation: hypsarrhythmia with transformation into epilepsy with a pattern of continued spike-and-wave activity during sleep ($n = 1$), multi-regional epileptiform activity with a tendency to diffuse spread and predominance in the frontal region ($n = 3$), and regional epileptiform activity in the frontocentral area ($n = 1$).

The initial therapy with first-line drugs was highly effective and ensured remission in 3 patients; one patient had remission in response to hormone therapy; one patient continued to have seizures despite polytherapy with antiepileptic drugs. Interictal epileptiform activity was completely blocked by treatment in 2 cases; the rest of the patients had transformation of epilepsy into benign epileptiform discharges of childhood ($n = 3$).

Key words: rare disease, hereditary degenerative basal ganglia disease, severe childhood epilepsy, benign epileptiform discharges of childhood, iron accumulation in the globus pallidus and substantia nigra, dystonia–parkinsonism, levodopa, hereditary dementia, Rett syndrome with iron accumulation in the basal ganglia, mutation in the *WDR45* gene, eye-of-the-tiger sign on magnetic resonance images

For citation: Perunova N. Yu., Bobylova M. Yu., Prygunova T. M. Clinical and electroencephalographic characteristics of neurodegeneration with brain iron accumulation type 5 in children on the example of 5 cases. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(1):47–61. (In Russ.).

Определение

Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 5-го типа (ННЖМ-5) — X-сцепленное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся труднокурабельной эпилепсией и глобальной задержкой развития в раннем детстве с последующим медленным темпом улучшения двигательных и когнитивных функций до подросткового периода и постепенным ухудшением состояния во взрослом возрасте, с развитием прогрессирующей дистонии, паркинсонизма и деменции. Патогномоничный симптом по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) — накопление железа в черном веществе и, в меньшей степени, в бледном шаре [4, 14].

История изучения

Неврологам хорошо известно редкое наследственно-дегенеративное заболевание базальных ядер — болезнь Галлервордена–Шпатца, связанная с накоплением железа в нервной системе, и ее патогномоничный симптом по данным МРТ — «глаза тигра». По мере развития точности генетической диагностики оказалось, что существует целая группа генетически, патогенетически и клинически разнородных заболеваний, которые объединяют отложение железа в веществе мозга и связанная с этим клиника (деменция, дистония,

паркинсонизм, эпилепсия, временное улучшение на фоне приема леводопы). Клиническая картина ННЖМ-5 была описана в 2009 г. под названием SENDA (Static Encephalopathy of childhood with Neurodegeneration in Adulthood — непрогрессирующая детская энцефалопатия с нейродегенерацией во взрослом возрасте) [5]. Связь с геном *WDR45* установлена в 2012 г. [19]. Первое детальное описание клинической картины 5 пациенток из Японии представлено Н. Saitsu и соавт. [18]. У больных японок в возрасте 28–50 лет были обнаружены 5 различных мутаций *WDR45 de novo*. Пациентки начали ходить в 1,5–3,0 года, речь отсутствовала либо отмечались единичные слова. Регресс начался с 23–30 лет с деменции, затем развились дистония, паркинсонизм (акинетико-ригидная форма), при обследовании 4 женщины были лежачими, 1 пациентка пользовалась инвалидным креслом; у 3 отмечены расстройства поведения. МРТ головного мозга характеризовалась отложением железа в черном веществе (с «нимбом» гиперинтенсивности в режиме T1) и бледном шаре (без симптома «глаза тигра») в сочетании с нарастающей церебральной атрофией.

В нашей стране первая публикация, посвященная болезням накопления железа, принадлежит Е.Ю. Захаровой и Г.Е. Руденской (2014). В нашей статье мы

придерживаемся терминологии и сокращений согласно этой публикации [1].

Синонимы и номенклатура

Синонимы:

- нейродегенерация с накоплением железа в мозге (ННЖМ) (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, NBIA);
- BPAN (Beta-Propeller scaffold protein-Associated Neurodegeneration). Обозначает сокращенное название кодируемого белка;
- SENDA.

Код ННЖМ-5 согласно международной базе OMIM – 300894.

Генетика

Нейродегенерация с накоплением железа в мозге 5-го типа вызвана гетеро- или гемизиготной мутацией *de novo* в гене *WDR45* на хромосоме Xp11. Болезнь имеет редкий тип наследования – X-сцепленный доминантный. Встречается повсеместно. В настоящее время большинство описанных случаев составляют женщины, в подавляющем большинстве с мутацией *WDR45 de novo*. Межполовых различий в течении болезни не описано, что пока не нашло объяснения, поскольку обычно X-сцепленные доминантные болезни летальны для мужчин. Известно 2 случая: с половым мозаицизмом и с передачей патогенной мутации *WDR45* от фенотипически здоровой матери с X-инактивацией. Больные женского пола не теряют фертильности, пациенты мужского пола не оставляют потомства.

Частота встречаемости

Суммарная частота всех случаев ННЖМ составляет 1–3 на 1 млн населения. ННЖМ-5 является чрезвычайно редким заболеванием – на период 2017 г. в литературе описано всего 45 случаев [4].

Классификация

Нейродегенерации с накоплением железа в мозге представляют собой нарушение обмена металлов, генетическая классификация приведена в табл. 1. С клинической точки зрения это заболевание относится к подкорковым дегенерациям [1].

Клинические проявления

Заболевание протекает в 2 стадии. Первая стадия приходится на детский возраст и характеризуется триадой проявлений, включающей замедленное развитие, эпилепсию, аутизм. Вторая стадия заболевания – регресс – начинается в 15–25 лет. На первый план выступает деменция с двигательными нарушениями (прогрессирующий паркинсонизм – дистония) [7, 12].

В детском возрасте клиническая картина ННЖМ-5 очень похожа на таковую при детском церебральном

параличе. Однако тяжесть двигательных и особенно психических нарушений не коррелирует с патологией перинатального периода и постгипоксическими изменениями по данным МРТ. У взрослых умственная отсталость с отсутствием речи постепенно трансформируется в деменцию. После 20–30 лет болезнь начинает неуклонно прогрессировать – нарастают экстрапирамидные нарушения (брадикинезия, ригидность мышц, тремор, дистония), при МРТ, помимо «глаз тигра», отмечается атрофия мозжечка и коры большого мозга.

Эпилепсия. По данным А. Gregory, М.А. Kurian (2017), эпилепсия дебютирует на 1-м году жизни, нередко с фебрильных судорог. Приступы часто полиморфные (абсансы, тонические, тонико-клонические, миоклонические), фокальные, эпилептические спазмы. Течение эпилепсии обычно фармакорезистентное. Синдром Веста трансформируется в синдром Леннокса–Гастро. После пубертата приступы становятся легче [4].

Когнитивные нарушения. Глобальная задержка развития заметна с 1-го года жизни. Характерны бедный лепет в младенчестве, отсутствие экспрессивной речи, тяжелая умственная отсталость. Описан единственный случай, когда пациент говорил несколько слов [11]. Неясно, вызывает ли эпилепсия такую задержку развития или задержка является самостоятельным проявлением. Несомненно, что тяжелые полиморфные приступы усугубляют нарушения когнитивных функций [4]. Тем не менее в молодом возрасте (20–25 лет) больные начинают терять и те немногие навыки, которыми овладели, и у них развивается деменция.

Поведенческие нарушения (аутистикоподобное поведение). Поведение и стереотипии (моющие движения рук, бруксизм, нарушение сна) бывают похожи на таковые при синдроме Ретта [6, 7, 13]. У некоторых девочек даже наблюдается задержка дыхания, характерная для синдрома Ретта [20].

Двигательные нарушения в детском возрасте. Большинство детей с ННЖМ-5 не овладевают навыком самостоятельной ходьбы. В редких случаях больной ходит атактической походкой на широко расставленных ногах. Этот этап длится несколько лет, после чего самостоятельная ходьба становится невозможной из-за нарастания дистонии. В первые годы жизни может отмечаться умеренное повышение мышечного тонуса, которое не требует медикаментозного лечения и хорошо отвечает на двигательную реабилитацию. Мелкая моторика у пациентов нарушена. Характерна апраксия рук, как при синдроме Ретта, т. е. физических ограничений для того, чтобы пользоваться руками, у ребенка может не быть, но ребенок не играет игрушками, не может брать предмет или удерживать его в руке; при этом непрерывные стереотипии в руках демонстрируют отсутствие пареза. Апраксия рук приводит к тяжелой социальной дезадаптации, поскольку дети не умеют

Таблица 1. Нейродегенерации с накоплением железа в мозге (цит. по Е.Ю. Захаровой, Г.Е. Руденской, 2014)

Table 1. Neurodegeneration with brain iron accumulation (according to E. Yu. Zakharova, G. E. Rudenskaya, 2014)

Название (синоним) Name (synonym)	Ген Gene	Локус Locus	Наследование Inheritance pattern	Доля среди всех ННЖМ, % Proportion among all NBIA, %
ННЖМ-1 (PKAN, болезнь Галлервордена—Шпатца) NBIA-1 (PKAN, Hallervorden—Spatz disease)	<i>PANK2</i>	20p13	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	35–50
ННЖМ-2 (PLAN) NBIA-2 (PLAN)	<i>#PLA2G6</i>	22q12	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	15–20
ННЖМ-3 (нейроферритинопатия) NBIA-3 (neuroferritinopathy)	<i>FTL</i>	19q13	Аутосомно-доминантное Autosomal dominant	<1
ННЖМ-4 (MPAN) NBIA-4 (MPAN)	<i>C19orf12</i>	19q12	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	6–10
ННЖМ-5 (SENDA, BPAN) NBIA-5 (SENDA, BPAN)	<i>WDR45</i>	Xp11	X-сцепленное доминантное X-linked dominant	1–2 (?)
Ацерулоплазминемия Aceruloplasminemia	<i>CP</i>	3q23	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	<1
FAHN (SPG35)	<i>FA2H</i>	16q23	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	<1
Болезнь Куфор—Ракеб (паркинсонизм 9) Kufor—Rakeb syndrome (Parkinson's disease 9)	<i>ATP13A2</i>	1p36	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	<1
Болезнь Вудхауса—Сакати Woodhouse—Sakati syndrome	<i>DCAF17</i> (<i>C2orf37</i>)	2q22	Аутосомно-рецессивное Autosomal recessive	<1

Примечание. ННЖМ — нейродегенерация с накоплением железа в мозге.

Note. NBIA — neurodegeneration with brain iron accumulation.

сами держать ложку, есть, раздеваться и т.д. Во взрослом возрасте появляются, а затем постепенно нарастают гиперкинезы и ригидность. Дистония обычно начинается с верхних конечностей. Также прогрессирует паркинсонизм, который проявляется выраженной брадикинезией, ригидностью, «перетапыванием», шаткостью. Тремор наблюдается не во всех случаях. Дистония и паркинсонизм вначале хорошо отвечают на терапию леводопой, но по мере течения заболевания на фоне терапии появляются лекарственные дискинезии, требующие отмены терапии [4].

Нарушения сна являются частой жалобой родителей пациентов. Для детей с ННЖМ-5 характерны укорочение средней продолжительности сна, нарушения фазы быстрого сна, гипер- или гипосомнолентность, танцующие движения глаз при засыпании [7]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) сна может показывать нарастание индекса эпилептиформной активности, отмечаются эпилептизированные паттерны сна. Проблема со сном может сохраняться и у взрослых больных (например, прерывистый сон) [12].

При офтальмологическом исследовании у пациентов описаны билатеральная колобома сетчатки, высокая степень миопии, астигматизм, спонтанная отслойка

сетчатки (у 7 из 23 пациентов в группе S.J. Hayflick и соавт.) [7]. Двусторонняя атрофия зрительных нервов может сочетаться с нейросенсорной тугоухостью [17].

Нарушения приема пищи. Для детей раннего возраста характерны дисфагия (срыгивание, непереносимость определенной текстуры пищи, поперхивание) и аспирация. В некоторых случаях гастроэзофагеальный рефлюкс требует хирургической коррекции. Хроническая аспирация приводит к ухудшению неврологического статуса (ускоряется распад когнитивных функций, нарастает дистония) и дефициту массы тела.

Данные МРТ. Для пациентов раннего возраста характерны неспецифическая гипомиелинизация и гипоплазия мозолистого тела. Характерное повышение сигнала от подкорковых ядер выявляется с возраста 5 лет и позднее [9, 17]; патогномонично в T1-взвешенном изображении повышение сигнала вокруг гипointенсивной центральной части черного вещества. В T2-взвешенном изображении — гипointенсивный сигнал в черном веществе и бледных шарах. Также наблюдается церебральная и мозжечковая атрофия [6, 10, 18].

Морфологические находки описаны у пациентки, скончавшейся от пневмонии в возрасте 27 лет. Выявлены атрофия мозжечка, утончение ножек мозжечка,

серо-черное окрашивание черного вещества и, в меньшей степени, бледного шара. Черное вещество и бледный шар содержали отложения железа, аксоны их нейронов имели сферическую форму (как и в других случаях ННЖМ) [7]. Также отмечается уменьшение количества нейронов в большом мозге [15].

Дифференциальный диагноз

Клиническая картина ННЖМ-5 (фармакорезистентная эпилепсия в детском возрасте, задержка развития, переходящая в умственную отсталость, нарушения поведения, двигательные расстройства) встречается при очень многих заболеваниях. Обычно такие дети долго наблюдаются с диагнозом детского церебрального паралича. Среди наследственных заболеваний дифференциальный диагноз включает синдромы Ретта и Ангельмана, эпилептические энцефалопатии. Эпилептические энцефалопатии, как и ННЖМ-5, сопровождаются несколькими видами эпилептических приступов и когнитивным дефицитом. В дифференциальном диагнозе очень важна нейровизуализация. Однако изменения в базальных ядрах появляются только в школьном возрасте, а до этого при проведении МРТ специфических изменений не обнаруживают. Поэтому с другой стороны дифференциального ряда находятся различные наследственно-дегенеративные заболевания, сопровождающиеся гиперкинезами, прежде всего, дистонией и паркинсонизмом. В отличие от других видов накопления железа ННЖМ-5 характеризуется преимущественным поражением черного вещества (при остальных видах ННЖМ больше страдает бледный шар).

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании молекулярно-генетического исследования (панель генов, секвенирование экзома или генома): для лиц женского пола критерием диагностики является выявление гетерозиготной мутации *WDR45*, для лиц мужского пола — также выявление гемизиготной мутации гена *WDR45* или его частичной делеции [2]. Соматический мозаицизм, по-видимому, встречается крайне редко [3, 7, 21]. При выявлении мутации обязательно проводят подтверждение по методу Сэнгера таргетным анализом. Практически невозможно заподозрить у пациента ННЖМ-5 на основании клинической картины, чтобы назначить сразу таргетный анализ гена *WDR45*, поскольку существует целая группа заболеваний с деменцией, дистонией — паркинсонизмом и эпилепсией. Но и секвенирование панели генов не всегда позволяет выявить мутацию, потому что ген *WDR45* не всегда входит в панель в данной лаборатории. С этой точки зрения более информативно секвенирование всего генома. Этот метод помогает выявить даже мозаицизм.

Терапевтическое ведение больных с нейродегенерацией с накоплением железа в мозге 5-го типа

В алгоритм ведения пациентов с ННЖМ-5, рекомендованный американскими специалистами по изучению данного заболевания (А. Gregory, М.А. Kurian, 2017) [4], включены:

- оценка неврологического статуса и уровня когнитивных функций (акцент на оценке двигательных функций, качестве речепроизношения и словарного запаса, процессах приема пищи (жевание, глотание) и сна);
- видео-ЭЭГ-мониторинг с целью выявления скрытых приступов, гипсаритмии, других эпилептиформных паттернов, которые сами по себе являются показаниями для назначения антиэпилептических препаратов;
- систематическая лечебная физкультура, занятия с дефектологом (коррекция функций рук) и логопедом (коррекция дизартрии, дисфагии);
- регулярное наблюдение офтальмолога;
- консультация диетолога, нутрициолога;
- консультация клинического генетика.

Лечение

Терапия ННЖМ-5 имеет ограниченные возможности. Надежды на лечение комплексонами (хелатами) железа пока не оправдались.

Лечение двигательных нарушений. В детском возрасте применяют Войта-терапию, Бобат-терапию, адаптивную физкультуру; после 3–5 лет показана социализация в специализированных детских центрах или образовательных учреждениях согласно индивидуальной программе реабилитации с учетом рекомендаций психолого-медико-педагогической комиссии, в тяжелых случаях — обеспечение реабилитации на дому, помощь социального педагога. **Коррекция нарушений крупной моторики** осуществляется с помощью лечебной физкультуры, цель которой в том, чтобы обучить пациента возможным способам самостоятельного передвижения и снизить риск поздних ортопедических осложнений (контрактур, сколиоза, вывиха тазобедренных суставов). Помимо лечебной физкультуры рекомендуется обеспечение больного средствами реабилитации (коляска, ходунки, стул для купания, стул для кормления, ортезы и пр.). В случаях выраженного гипертонуса или дистонии показано антиспастическое лечение (баклофен, сирдалуд, мидокалм, антипаркинсонические препараты), в тяжелых случаях — баклофеновая помпа. **Мелкая моторика** улучшается на занятиях лечебной физкультурой (например, Бобат-терапия), а также на занятиях с дефектологом. Цель занятий — развить навыки самообслуживания (кормление, одевание, гигиенические навыки).

У подростков и взрослых больных антипаркинсонические препараты, в том числе наком, назначают по мере необходимости. Вначале они дают хороший эффект, улучшая двигательную сферу, настроение, аппетит, социальную активность, но при длительном приеме вызывают флуктуацию симптомов в течение суток и поздние дискинезии [7]. При прогрессировании когнитивного дефицита наком имеет более низкий риск побочных эффектов в виде психозов, чем агонисты дофамина. Амантадин снижает выраженность дискинезий, но также вызывает нарушения настроения и поведения, а именно галлюцинации и агитацию (особенно в высоких дозах). Фармакотерапия спастичности и дистоний может включать клоназепам или другие бензодиазепины, оральный или интратекальный баклофен, инъекции ботулинического токсина. Тригексифенидил эффективен при дистониях, но может вызывать психические нарушения. Описан опыт глубокой электростимуляции бледного шара.

Лечение эпилепсии. Антиэпилептическая терапия в данном случае всегда требует индивидуального подбора и аккуратной титрации доз препаратов. Не существует единого алгоритма для лечения эпилепсии при ННЖМ-5. По данным литературы, применялись различные антиэпилептические препараты, кетогенная диета, стимуляция блуждающего нерва. У некоторых детей могут отмечаться исключительно редкие фебрильные судороги, которые не требуют фармакотерапии (если по данным ЭЭГ отсутствуют такие агрессивные паттерны, как WSCS или модифицированная гипсатритмия). У других, напротив, эпилепсия рефрактерная, с полиморфными приступами, лечение при которой может назначить только эпилептолог специализированного эпилептологического центра, нередко требуется коллегиальный подход детских врачей нескольких специальностей (эпилептолог, диетолог при назначении кетогенной диеты, нейрохирург при планировании хирургического лечения). В случае инфантильных спазмов методом выбора является гормонотерапия (пульс-терапия адренокортикотропным гормоном, преднизолон, гидрокортизон) или вигабатрин [16]. Необходима просветительская беседа с родителями пациента, обучение их, как вести себя при приступе.

Для коррекции умственной отсталости рекомендованы программы раннего вмешательства (развивающие занятия с педагогами), а после 12 лет — включение программ альтернативной коммуникации (карточки PEKS).

При нарушениях поведения применяют коррекционные занятия с педагогом, АВА-терапию, при неэффективности этих методов — медикаментозную терапию по согласованию с психиатром. Особенно важен этот аспект в детском возрасте при аутистическом поведении и в подростковом возрасте, когда появляется агрессивность. Отмечено, что медикаментоз-

ное лечение аутизма у детей улучшает и когнитивные навыки.

При дисфагии применяют метод Кастилио Моралес, проводят занятия с логопедом. Важно соблюдение техники безопасного приема пищи.

При дефиците массы тела применяют специальные смеси для кормления. При их неэффективности и хронической аспирации показана установка гастростомы. Данная паллиативная процедура снижает риск хронической аспирации и аспирационной пневмонии. Зондовое питание может быть рекомендовано только на короткий период времени и не может исключить гастростомы, так как назогастральный зонд сам по себе является очагом хронической инфекции верхних дыхательных путей и не защищает от аспирационного синдрома. Одновременно необходимо контролировать осложнения гастроэзофагеального рефлюкса. Нет данных об эффективности фундапликации при ННЖМ-5. Проводят симптоматическое лечение хронических запоров, которые вызваны малоподвижным образом жизни и хроническим приемом препаратов. Важно периодическое наблюдение пульмонолога для контроля бронхолегочных осложнений. В случаях, когда трудно бороться с секрецией, показана трахеостомия.

Собственные наблюдения

Мы представляем собственные наблюдения 5 пациенток с различными гетерозиготными мутациями *de novo* в гене *WDR45* (OMIM: 300894). Заболевание диагностировано методом секвенирования и валидировано по Сэнгеру. Типы мутаций представлены в табл. 2. Все пациентки находились под наблюдением в возрасте от 2,5 до 6 лет (средний возраст 5 лет), родились в Нижнем Новгороде, Перми, Екатеринбурге, Миассе, Нижней Туре. Родственных связей между семьями пациенток не выявлено.

Перинатальный анамнез отягощен у 3 пациенток, тем не менее все пациентки родились с признаками легкой гипоксии по шкале Апгар (табл. 3).

Формирование моторных навыков (табл. 4) было нарушено у всех пациенток: до 1 года все пациентки научились хорошо держать голову и неактивно переворачиваться с живота на спину и со спины на живот, а также брать игрушки. Этап ползания на четвереньках не сформировался у 1 пациентки, остальные начали ползать после 1,6 года. Самостоятельной ходьбы у наших пациенток не наблюдается: 4 девочки ходят с поддержкой, 1 пациентка не ходит, но может несколько шагов пройти на коленях (рис. 1).

Речевое развитие выражено нарушено во всех случаях (табл. 5): экспрессивная речь отсутствует, понимание речи на примитивном бытовом уровне, дети не выполняют вербальные инструкции (лишь при подкреплении жестом и повторном многократном повторении просьбы, например «дай, пожалуйста»). В поведении

Таблица 2. Мутации в гене *WDR45*, выявленные у наблюдаемых нами пациенток

Table 2. *WDR45* gene mutations detected in patients examined

Пациентка Patient	Тип мутации Mutation
Кира К. Kira K.	Гетерозиготная мутация в интроне 6 гена <i>WDR45</i> (chrX:48934084C>T, rs1057521933), приводящая к нарушению сайта сплайсинга (с.436+5G>A, NM_001029896.1) Heterozygous mutation in intron 6 of the <i>WDR45</i> gene (chrX:48934084C>T, rs1057521933) causing changes in the splice site (с.436+5G>A, NM_001029896.1)
Полина К. Polina K.	Гетерозиготная мутация в экзоне 10 гена <i>WDR45</i> (chrX:48932888G>GA), приводящая к сдвигу рамки считывания начиная с 294-го кодона (p.Gln294fs, NM_001029896.1) Heterozygous frameshift mutation (starting from codon 294; p.Gln294fs, NM_001029896.1) in exon 10 of the <i>WDR45</i> gene (chrX:48932888G>GA)
Даша К. Dasha K.	Гетерозиготная мутация в интроне 5 гена <i>WDR45</i> (chrX:48934303C>T), приводящая к нарушению канонического сайта сплайсинга (с.341+1G>A, NM_001029896.1) Heterozygous mutation in intron 5 of the <i>WDR45</i> gene (chrX:48934303C>T) causing changes in the canonical splice site (с.341+1G>A, NM_001029896.1)
Вероника М. Veronika M.	Гетерозиготная мутация в гене <i>WDR45</i> (chrX:48935337CCCA>C, NM_001029896.1, с.197_199delTGG) Heterozygous mutation in the <i>WDR45</i> gene (chrX:48935337CCCA>C, NM_001029896.1, с.197_199delTGG)
Зейнаб Б. Zeynab B.	Гетерозиготная мутация в экзоне 4 гена <i>WDR45</i> (chrX:48935313G>C), приводящая к появлению сайта преждевременной термации в 75-м кодоне (p.Ser75Ter, NM_001029896.1) Heterozygous mutation in exon 4 of the <i>WDR45</i> gene (chrX:48935313G>C) creating the site of premature termination in codon 75 (p.Ser75Ter, NM_001029896.1)

Таблица 3. Перинатальный анамнез наблюдаемых нами пациенток

Table 3. Perinatal history of patients examined

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Перинатальный анамнез Perinatal history	Первая беременность на фоне угрозы прерывания; 1-е роды путем экстренного кесарева сечения на 37-й неделе (преэклампсия у матери) First pregnancy; threatened miscarriage; first delivery by emergency caesarean section at 37 weeks (preeclampsia in the mother)	Вторая беременность на фоне угрозы прерывания, резус-конфликта; 2-е роды, самопроизвольные, в срок; гемолитическая болезнь новорожденных; заменное переливание крови Second pregnancy; threatened miscarriage; rhesus incompatibility; second delivery, spontaneous, on time; hemolytic disease of the newborn; blood transfusion	Первая беременность методом экстракорпорального оплодотворения в 39 лет; 1-е роды, оперативные, на 38-й неделе, выписана домой в срок First pregnancy after in vitro fertilization at the age of 39 years; first delivery by caesarean section at 38 weeks, discharged from hospital on time	Вторая беременность; 2-е роды в срок, выписана домой в срок Second pregnancy; second delivery on time; discharged from hospital on time	Третья беременность; 2-е роды в срок, выписана домой в срок Third pregnancy; second delivery on time; discharged from hospital on time
Масса тела—рост—балл по шкале Апгар при рождении Weight—height—Apgar score at birth	2990—47—7/8	3000—49—6/7	2800—50—6/7	3100—51—7/8	3250—52—7/8

отмечаются снижение контакта, обилие стереотипий. Стереотипии включают различные действия с руками (тянет руки в рот, держит руки перед глазами, потряхивает кистями, а также патологические привычные действия (инфантильная мастурбация, яктация, бруксизм)). Не сформирована сюжетно-ролевая игровая

деятельность. Игра носит простой манипулятивный характер, причем у 4 пациенток это облизывание, потряхивание игрушек. Навыки самообслуживания не развиты, контроль тазовых функций не сформирован. Таким образом, на первый план выступает грубая задержка психических функций с элементами аутизма

Таблица 4. Формирование моторных навыков у наблюдаемых нами пациенток

Table 4. Formation of motor skills in patients examined

Моторный навык Motor skill	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Способность удерживать голову Holding head up	4 мес 4 months	4 мес 4 months	5 мес 5 months	4 мес 4 months	3 мес 3 months
Способность переворачиваться Rolling over	5 мес 5 months	5 мес 5 months	6 мес 6 months	6 мес 6 months	5 мес 5 months
Способность садиться Sitting	2 года 2 years	2 года 2 years	18 мес 18 months	12 мес 12 months	9 мес 9 months
Способность ползать Crawling	Не ползает (передвигается сидя) Can't crawl (moves while sitting)	8 мес (ползает по-пластунски) 8 months (belly crawl)	2,5 года 2.5 years	15 мес 15 months	11 мес 11 months
Самостоятельная ходьба Independent walking	Не ходит (астазия—абазия) Can't walk (astasia—abasia)	С 12 мес с поддержкой, атаксия Since 12 months with support; ataxia	С 3,5 года с поддержкой Since 3.5 years with support	С 2 лет с поддержкой Since 2 years with support	С 18 мес с поддержкой Since 18 months with support

Таблица 5. Речевое развитие, социально-бытовая адаптация у наблюдаемых нами пациенток

Table 5. Speech development and social adaptation in patients examined

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Экспрессивная речь Expressive speech	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Понимание обращенной речи Understanding of speech	Ситуативное, на бытовом уровне Situational, everyday level	Ситуативное, на бытовом уровне Situational, everyday level	Ситуативное, на бытовом уровне Situational, everyday level	Нет (сенсомоторная алалия) No (sensorimotor alalia)	Нет (сенсомоторная алалия) No (sensorimotor alalia)
Игровая деятельность Playing activity	Стереотипная Stereotypical	Стереотипная Stereotypical	Предметная Object	Стереотипная Stereotypical	Стереотипная Stereotypical
Стереотипии Stereotypy	Смотрит сквозь пальцы, тянет руки в рот Looks through her fingers, puts her hands into her mouth	Множественные, инфантильная мастурбация Multiple, infantile masturbation	Нет None	Тянет руки в рот Puts her hands into her mouth	Множественные Multiple
Развитие на февраль 2019 г. Development at the time of February, 2019	Встает на колени, передвигается, частично понимает речь, появился лепет Kneels, moves, partially understands speech, babbles	Встает у опоры, различает своих и чужих, ищет взглядом родителей Can stand up with some support, distinguishes between family members and strangers, looks for her parents	Встает у опоры, активно ползает, играет игрушками, лепечет Can stand up with some support, actively crawls, plays with toys, babbles	Двигательных нарушений нет. Не говорит и не понимает обращенную речь. Аутизм No motor disorders. Does not speak or understand the speech. Autism	Аутизм, не говорит и не понимает речь. Атаксия, миотонический синдром. Ходит с поддержкой Autism. Does not speak or understand the speech. Ataxia, myotonic syndrome. Walks with support



Рис. 1. Пациентка Кира К. Фотография публикуется с разрешения ее родителей

Fig. 1. Patient Kira K. This photo is published with the permission of her parents

среднетяжелой степени. Однако на фоне лечения эпилепсии и проводимых развивающих занятий у всех детей отмечается медленное улучшение в развитии: 4 пациентки научились ползать, вставать у опоры, стали интересоваться игрушками, у 2 девочек появился бедный необращенный лепет.

Неврологический статус пациенток приведен в табл. 6. Основные изменения затрагивают двигательную и координаторную сферы. Во всех случаях отмечается преимущественно равномерный, симметричный парез от 3 до 4 баллов. Мышечный тонус повышен по экстрапирамидному типу у 2 пациенток, диффузная гипотония отмечается у 2 пациенток, у 1 пациентки тонус в норме. Патологические рефлексы не выражены. У 1 пациентки отмечается постоянный тремор. Атаксия наблюдается у 3 пациенток, причем во всех случаях она коррелирует с диффузной гипотонией. У 1 пациентки (с преобладанием в клинической картине аутизма) двигательные нарушения отсутствуют.

Особенности течения эпилепсии у пациенток приведены в табл. 7. Наиболее тяжело эпилепсия протекала у Киры К.: дебют в 3 мес с инфантильных спазмов, по данным ЭЭГ выявлена гипсаритмия. Назначен конвулекс — без эффекта, затем пульс-терапия дексаметазоном парентерально и топамакс, приступы купированы к 10 мес. Однако по данным ЭЭГ до 4 лет сохранялась продолженная спайк-волновая актив-

ность индексом от 50 до 90 % в разные возрастные периоды. К терапии добавляли леветирацетам — без эффекта. В 4 года назначен гидрокортизон (кортеф) по схеме, стартовая доза 8 мг/кг/сут, общая продолжительность терапии 1 год. Через 2 мес лечения по данным ЭЭГ полностью купирована эпилептиформная активность. По мере снижения дозы гидрокортизона появилась, а после полной отмены несколько увеличилась представленность региональной эпилептиформной активности в центральных отделах.

У пациентки Зейнаб Б. отмечалось 2 фебрильных эпилептических статуса (генерализованные тонико-клонические приступы) в возрасте с 2 до 3 лет. Интериктальная эпилептиформная активность была представлена единичными комплексами острая—медленная волна в вертексной области с распространением на правую центральную область. Эпилептические приступы не повторялись на фоне приема комбинации вальпроевой кислоты и леветирацетама. В настоящее время в связи с длительным отсутствием приступов девочка получает монотерапию кепрой. По данным ЭЭГ эпилептиформная активность не регистрируется. Основная активность дезорганизована.

В остальных 3 случаях имеет место фокальная эпилепсия с асимметричными тоническими приступами (Полина К., Даша К., Вероника М.), атипичными абсансами (Даша К.), гипермоторными приступами (Даша К.), фебрильно-провоцируемыми вторично-генерализованными судорожными приступами (Вероника М.), исходящими из лобно-центральных отделов.

Выявлены следующие паттерны ЭЭГ до лечения: гипсаритмия с трансформацией в CSWS (Кира К.), мультирегиональная эпилептиформная активность с тенденцией к диффузному распространению и преобладанием в лобной области (Полина К., Даша К., Вероника М.), региональная эпилептиформная активность в передних отделах (Зейнаб Б.). Стартовая терапия базовыми препаратами (депакин, трилептал, топамакс) оказалась эффективна до 100 % и привела к достижению ремиссии у 2 пациенток (Даша К., Вероника М.). На фоне терапии по данным ЭЭГ интериктальная эпилептиформная активность блокирована полностью у 2 пациенток (Вероника М., Зейнаб Б.), у 2 больных (Кира К., Даша К.) она трансформировалась в доброкачественные эпилептиформные паттерны детства индексом до 80–90 %. У Полины К. регистрировалась диффузная медленно-волновая активность в правой теменно-затылочно-задневисочной области и лобных отделах с акцентом справа, а также периодическое неритмичное региональное дельта-замедление в левой теменно-задневисочной области с тенденцией к диффузному распространению, мультирегиональная эпилептиформная активность в левой лобной области и правой теменно-затылочно-задневисочной области, индекс эпилептиформной активности — до 40 % (рис. 2).

Таблица 6. Неврологический статус наблюдаемых нами пациенток

Table 6. Neurological status of patients examined

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Черепные нервы Cranial nerves	Высокая миопия, дизартрия, гиперсаливация High myopia, dysarthria, hypersalivation	Дисфагия, гиперсаливация Dysphagia, hypersalivation	Астигматизм, гиперметропия, гиперсаливация Astigmatism, hypermetropia, hypersalivation	Без особенностей Normal	Без особенностей Normal
Чувствительность Sensitivity	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal	Не нарушена Normal
Двигательная сфера Motor system					
Мышечный тонус Muscle tone	Повышен по экстра- пирамидному типу Increased, extrapyramidal type	Диффузно снижен Diffusely reduced	Повышен по экстрапи- рамидному типу Increased, extrapyramidal type	Не изменен Normal	Диффузно снижен Diffusely reduced
Сила мышц рук/ног Arm/leg muscle strength	3/3	4/3	3/3	4/4	3/3
Сухожильные рефлексы Tendon reflexes	Низкие Decreased	Повышены Increased	Низкие Decreased	Повышены Increased	Повышены Increased
Патологические рефлексы Pathological reflexes	Нет None	Нет None	Бабинского Babinski reflex	Нет None	Бабинского Babinski reflex
Гиперкинезы Hyperkinesis	Тремор покоя, стато- кинетический, мелкоамплитудный Rest tremor, statokinetic, small-amplitude	Нет None	Нет None	Нет None	Нет None
Степень двигательных нарушений по GMFCS Grade of motor disorders (GMFCS)	4	3	3	Нет None	3
Степень нарушений функции руки по MACS Grade of manual activity impairments (MACS)	3	2	3	Нет None	3
Координаторная сфера Coordination					
Статическая атаксия Static ataxia	Нет None	Нет None	Умеренная Moderate	Нет None	Умеренная Moderate
Динамическая атаксия Dynamic ataxia	Умеренная Moderate	Умеренная Moderate	Умеренная Moderate	Легкая Mild	Умеренная Moderate
Контроль тазовых функций Pelvic function control	Не сформирован Non-developed	Не сформиро- ван Non-developed	Не сформирован Non-developed	Не сформиро- ван Non-developed	Не сформиро- ван Non-developed

Примечание. GMFCS (Gross Motor Function Classification Scale) — шкала оценки глобальных моторных функций. MACS (Manual Ability Classification Scale) — шкала оценки функции руки.

Note. GMFCS — Gross Motor Function Classification Scale. MACS — Manual Ability Classification Scale.

На этом фоне у пациентки сохраняются фокальные приступы (асимметричные тонические), продолжается подбор антиэпилептической терапии. В ходе на-

блюдения в связи с нестабильностью изменений по данным ЭЭГ проводилась коррекция антиэпилептической терапии, назначались различные антиэпи-

лептические препараты (депакин, топамакс, кеппра, трилептал) в монотерапии и комбинациях.

В настоящее время стойкая медикаментозная ремиссия сохраняется у Киры К. в течение 2 лет (мототерапия топамаксом), у Даши К. в течение 2 лет (зонегран, трилептал, кеппра), у Вероники М. в течение 10 мес (мототерапия леветирацетамом), у Зейнаб Б. (монотерапия кеппррой).

По данным МРТ (табл. 8) у наших пациенток выявлены неспецифические изменения в виде диффузной корково-подкорковой атрофии и вторичной гидроцефалии *ex vacuo* (Кира К., Даша К., Вероника М., Зейнаб Б.). У 1 пациентки (Полина К.) до 2 лет выявлялась задержка миелинизации, при динамическом исследовании после 2 лет — норма. Лишь у 1 пациентки (Кира К.) при проведении повторной МРТ в 6 лет

Таблица 7. Течение эпилепсии у наблюдаемых нами пациенток

Table 7. Course of epilepsy in patients examined

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Возраст дебюта Age at onset	3 мес 3 months	14 мес 14 months	20 мес 20 months	2 года 2 мес 2 years 2 months	2 года 2 мес 2 years 2 months
Приступы в дебюте Seizures at the disease onset	Инфантильные спазмы Infantile spasms	Экстензорные спазмы Extensor spasms	«Замирания» Absence seizures	Фебрильно-провоцируемые вторично-генерализованные судорожные приступы (4 эпизода) Febrile secondary-generalized convulsive seizures (4 episodes)	2 фебрильных эпилептических статуса Two episodes of febrile status epilepticus
Электроэнцефалографические показатели при дебюте Electroencephalographic parameters at the disease onset	Гипсаритмия Hypsarrhythmia	F4-C4-P4, F3-C3-P3, D > S	Мультирегиональная эпилептиформная активность с преобладанием в лобной области Multi-regional epileptiform activity registered primarily in the frontal area	Диффузная эпилептиформная активность с преобладанием в лобной области Diffuse epileptiform activity registered primarily in the frontal area	Дезорганизованная биоэлектрическая активность. Единичные комплексы острая — медленная волна в вертексной области с периодическим распространением на правую центральную область Disorganized bioelectric activity. Rare sharp-and-slow-wave complexes in the vertex area with periodic spread to the right central area
Стартовая антиэпилептическая терапия Initial antiepileptic therapy	Топамакс (50 %) Topamax (50 %)	Депакин хроносфера (100 %) Depakine chronosphere (100 %)	Депакин + трилептал (100 %) Depakine + trileptal (100 %)	Депакин хроносфера (100 %) Depakine chronosphere (100 %)	Депакин + кеппра (100 %) Depakine + keppra (100 %)
Течение Course	Приступы купированы к 1 году Seizures were stopped by the age of 1 year	Фокальные, асимметричные тонические приступы Focal, asymmetric, tonic seizures	Фокальные тонические, гипермоторные Focal, tonic, hypermotor seizures	Фебрильно-провоцируемые вторично-генерализованные судорожные приступы Febrile secondary-generalized convulsive seizures	—

Окончание табл. 7

End of the table 7

Показатель Parameter	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Динамика электроэнцефалографических показателей Dynamics of electroencephalographic parameters	CSWS	Диффузная медленноволновая активность. Региональная эпилептиформная активность в Р-О-Т справа, F1-F2 с билатеральным распространением (D > S). Периодическое неритмичное региональное дельта-замедление в левой теменно-затылочной области. Индекс эпилептиформной активности до 40 % Diffuse slow-wave activity. Regional epileptiform activity in the P-O-T (right) and F1-F2 with bilateral spread (D > S). Periodic non-rhythmic regional delta slowing in the left parietal-posterior temporal area. Epileptiform activity index is up to 40 %	Мультирегиональная эпилептиформная активность высокого индекса (до 80 %) Multi-regional high-index epileptiform activity (up to 80 %)	Интериктальной эпилептиформной активности нет No interictal epileptiform activity	Дезорганизация биоэлектрической активности. Эпилептиформная активность отсутствует Disorganized bioelectric activity. No epileptiform activity
Коррекция схемы антиэпилептической терапии Correction of treatment regimen	Топамакс + депакин + гидрокортизон Topamax + depakine + hydrocortisone	Депакин, кеппра, топамакс Depakine, keppra, topamax	Зонегран, трилептал, кеппра Zonegran, trileptal, keppra	Леветирацетам (монотерапия) Levetiracetam (monotherapy)	Леветирацетам Levetiracetam
Ремиссия Remission	2 года 2 years	Нет None	2 года 2 years	10 мес 10 months	3 года 3 years

была выявлена классическая для болезни Галлервордена–Шпатца картина (рис. 3, 4).

Обсуждение

Н. Saitsu и соавт. (2013) [18], которые описали взрослых больных женского пола 28–50 лет, указывают, что их пациентки ходили с возраста 1,5–3,0 года, речь отсутствовала либо были единичные слова. У наших пациенток самостоятельная ходьба сформирована только в 1 случае, остальные девочки самостоятельно передвигаются ползанием. Гиперкинезов не наблюдается. Клиническая картина заболевания у детей очень похожа на таковую при детском церебральном параличе. С этим диагнозом они и наблюдались до получения генетического анализа. У всех девочек дебютировала эпилепсия. Всем проведена МРТ головного мозга. Несоответствие данных перинатального анамнеза и тяжести двигательных нарушений с негрубыми изменениями по данным МРТ явилось показанием к генетическому исследованию. Мутация в гене *WDR45*

выявлялась у ребенка и его родителей с помощью расширенного хромосомного микроматричного анализа с последующим секвенированием по Сэнгеру.

A. Gregory и соавт. (2017) приводят данные о дебюте эпилепсии преимущественно на 1-м году жизни и отмечают ее фармакорезистентное течение. У наших же пациенток дебют эпилепсии пришелся на возраст до 1 года только в 1 случае, у остальных 4 девочек приступы возникли после 1 года: в период от 1 до 2 лет — у 3 пациенток, в 2 года 2 мес — у 1. У пациентки с синдром Веста отмечались инфантильные спазмы и гипсаритмия. У остальных пациенток отмечались фокальные моторные, асимметричные тонические, гипермоторные, генерализованные тонико-клонические приступы, статус генерализованных тонико-клонических приступов. У 1 пациентки эпилепсия приобрела резистентный характер. В 2 случаях приступы были фебрильно-провоцируемыми. Несмотря на относительно тяжелое течение эпилепсии (частые тяжелые приступы), у 4 пациенток из 5 удалось купировать

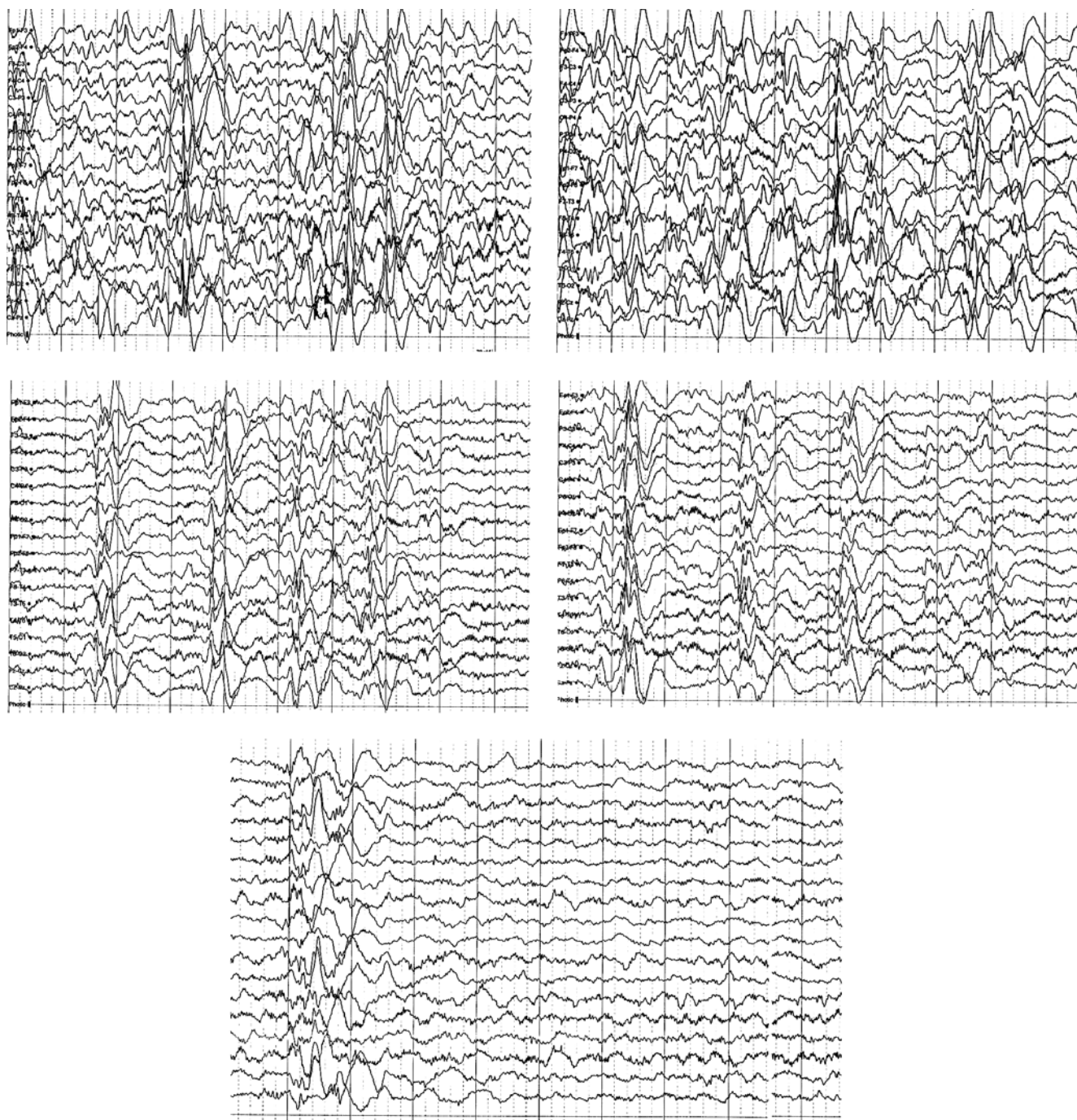


Рис. 2. Пациентка Полина К. Электроэнцефалография. Регистрируется диффузная медленноволновая активность в правой теменно-затылочно-задневисочной области и лобных отделах с акцентом справа, а также периодическое неритмичное региональное дельта-замедление в левой теменно-затылочно-задневисочной области с тенденцией к диффузному распространению, мультирегиональная эпилептиформная активность в левой лобной области и правой теменно-затылочно-задневисочной области, индекс эпилептиформной активности до 40 %

Fig. 2. Patient Polina K. Electroencephalogram. Diffuse slow-wave activity is registered in the right parietal-occipital-posterior temporal area and frontal areas (primarily on the right); periodic non-rhythmic regional delta slowing is registered in the left parietal-posterior temporal area with a tendency to diffuse spreading; multi-regional epileptiform activity is registered in the left frontal area and right parietal-occipital-posterior temporal area; epileptiform activity index is up to 40 %

приступы 2 препаратами, а позже перейти на монотерапию и сохранять ремиссию. А. Gregory и соавт. (2017) подчеркивают, что когнитивные функции лучше у больных с купированной эпилепсией [4]. Мы

также отмечаем, что по мере исчезновения эпилептических приступов и улучшения показателей ЭЭГ отмечается некоторый (очень небольшой) прогресс в развитии детей. Так, у пациентки с синдромом Веста

Таблица 8. Данные магнитно-резонансной томографии у наблюдаемых нами пациенток

Table 8. Results of magnetic resonance imaging in patients examined

Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging	Кира К. Kira K.	Полина К. Polina K.	Даша К. Dasha K.	Вероника М. Veronika M.	Зейнаб Б. Zeynab B.
Первая (в возрасте 12–22 мес) First (at the age of 12–22 months)	Вентрикуломегалия Ventriculomegaly	Задержка миелинизации Delayed myelination	Корковая атрофия левой височной области, расширение субарахноидального пространства в той же области Cortical atrophy of the left temporal area; dilated subarachnoid space in the same area	Корково-подкорковая атрофия Cortical/subcortical atrophy	Атрофия лобных и теменных долей, мозолистого тела. Заместительная гидроцефалия Atrophy of the frontal and parietal lobes, and corpus callosum. Substitutive hydrocephalus
Вторая Second	«Глаза тигра» Eye-of-the-tiger sign	Норма Normal	Без динамики Without dynamics	—	—

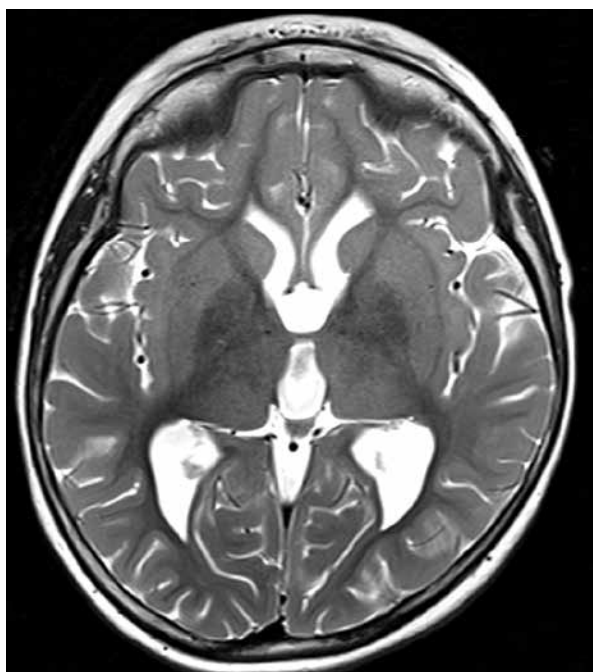


Рис. 3. Пациентка Кира К. Магнитно-резонансная томография, T2-режим. Гипоинтенсивность бледных шаров

Fig. 3. Patient Kira K. T2-weighted magnetic resonance image. Hypointense globus pallidus



Рис. 4. Пациентка Кира К. Магнитно-резонансная томография, T2-режим. Гипоинтенсивность черного вещества

Fig. 4. Patient Kira K. T2-weighted magnetic resonance image. Hypointense substantia nigra

после гормональной терапии в 4 года впервые появился интерес к игрушкам, девочка стала сама садиться и сидеть. Тем не менее грубый когнитивный дефицит в сочетании с аутистическим синдромом, постоянные стереотипии отмечаются у всех пациенток в нашей группе. Аналогичное поведение отмечают и другие авторы [6, 7, 9, 13, 20]. Изменения по данным МРТ

у наших пациенток полностью совпадают с данными литературы [6, 8, 9, 17, 18]. Мы не нашли в зарубежной и отечественной литературе подробного описания эпилепсии у детей с ННЖМ-5, а также течения заболевания в детском возрасте, поскольку большинство публикаций представляют собой ретроспективный обзор.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Захарова Е.Ю., Руденская Г.Е. Новая форма наследственной нейродегенерации с накоплением железа в мозге: клинические и молекулярно-генетические характеристики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2014;114(1):4–12. [Zakharova E.Yu., Rudenskaya G.E. New form of neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical and genetic characteristics. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(1):4–12. (In Russ.)].
2. Abidi A., Mignon-Ravix C., Cacciagli P. et al. Early-onset epileptic encephalopathy as the initial clinical presentation of *WDR45* deletion in a male patient. Eur J Hum Genet 2016;24:615–8.
3. Dufke A., Grasshoff U., Dufke C. et al. NGS based whole X-exome analysis reveals a familial *WDR45* missense mutation in 3 males with intellectual disability and brain iron accumulation. Abstract P08.53-S. European Society of Human Genetics Conference, 2014, Milan.
4. Gregory A., Kurian M.A., Haack T. et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424403/>.
5. Gregory A., Polster B.J., Hayflick S.J. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. J Med Genet 2009;46:73–80.
6. Haack T.B., Hogarth P., Kruer M.C. et al. Exome sequencing reveals *de novo* *WDR45* mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. Am J Hum Genet 2012;91:1144–9. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.019.
7. Hayflick S.J., Kruer M.C., Gregory A. et al. β -propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. Brain 2013;136:1708–17. DOI: 10.1093/brain/awt095.
8. Ichinose Y., Miwa M., Onohara A. et al. Characteristic MRI findings in beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). Neurol Clin Pract 2014;4:175–7.
9. Khalifa M., Naffaa L. Exome sequencing reveals a novel *WDR45* frameshift mutation and inherited *POLR3A* heterozygous variants in a female with a complex phenotype and mixed brain MRI findings. Eur J Med Genet 2015;58:381–6. DOI: 10.1016/j.ejmg.2015.05.009.
10. Kruer M.C., Boddart N., Schneider S.A. et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:407–14. DOI: 10.3174/ajnr.A2677.
11. Long M., Abdeen N., Geraghty M.T. et al. Novel *WDR45* mutation and pathognomonic BPAN imaging in a young female with mild cognitive delay. Pediatrics 2015;136:e714–7. DOI: 10.1542/peds.2015-0750.
12. Nishioka K., Oyama G., Yoshino H. et al. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young-onset parkinsonism. Neurobiol Aging 2015;36:2004.e9–15. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.020.
13. Ohba C., Nabatame S., Iijima Y. et al. *De novo* *WDR45* mutation in a patient showing clinically Rett syndrome with childhood iron deposition in brain. J Hum Genet 2014;59:292–5. DOI: 10.1038/jhg.2014.18.
14. OMIM: Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation 5, NBIA5. Available at: <http://omim.org/entry/300894>.
15. Paudel R., Li A., Wiethoff S. et al. Neuropathology of Beta-propeller protein associated neurodegeneration (BPAN): a new tauopathy. Acta Neuropathol Commun 2015;3:39. DOI: 10.1186/s40478-015-0221-3.
16. Pellock J.M., Hrachovy R., Shinnar S. et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. Epilepsia 2010;51:2175–89. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02657.x.
17. Rathore G.S., Schaaf C.P., Stocco A.J. Novel mutation of the *WDR45* gene causing beta-propeller protein-associated neurodegeneration. Mov Disord 2014;29:574–5. DOI: 10.1002/mds.25868.
18. Saitsu H., Nishimura T., Muramatsu K. et al. *De novo* mutations in the autophagy gene *WDR45* cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. Nature Genet 2013;45:445–9. DOI: 10.1038/ng.2562.
19. Schneider S.A., Bhatia K.P. Excess iron harms the brain: the syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). J Neural Transm 2013;120:695–703. DOI: 10.1007/s00702-012-0922-8.
20. Verhoeven W.M., Egger J.I., Koolen D.A. et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN), a rare form of NBIA: novel mutations and neuropsychiatric phenotype in three adult patients. Parkinsonism Relat Disord 2014;20:332–6. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.11.019.
21. Zarate Y.A., Jones J.R., Jones M.A. et al. Lessons from a pair of siblings with BPAN. Eur J Hum Genet 2016;24:1080–3. DOI: 10.1038/ejhg.2015.242.

Благодарность. Авторы выражают благодарность коллегам и родителям пациенток за помощь при подготовке материалов данной статьи.
Acknowledgment. The authors are grateful to their colleagues and patients' parents for their help in preparing the materials of this article.

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

Информированное согласие. Родители пациенток подписали информированное согласие на публикацию их данных.
Informed consent. There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Из истории создания кафедры нервных болезней Дагестанского медицинского института

К.Б. Манышева^{1, 2}, С.Б. Манышев³

¹Кафедра нервных болезней, медицинской генетики и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет»; Россия, Республика Дагестан, 367000 Махачкала, ул. Ляхова, 47;

²Дагестанская ассоциация (Союз) неврологов, нейрохирургов и специалистов по реабилитации; Россия, Республика Дагестан, 367000 Махачкала, ул. Пирогова, 3;

³ФГБУН «Институт российской истории Российской академии наук»; Россия, 117292 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 19

Контакты: Ксения Борисовна Манышева manyshevakb@gmail.com

В статье рассматриваются история создания и первые годы функционирования кафедры нервных болезней Дагестанского медицинского института. Отмечается огромный вклад профессора Михаила Сергеевича Доброхотова в развитие психоневрологической службы Дагестана. Особый акцент сделан на исследовательской работе сотрудников кафедры, проводимой в условиях нехватки лабораторного и медицинского оборудования.

Ключевые слова: история медицинского образования, Дагестанский медицинский институт, история неврологии, Михаил Доброхотов

Для цитирования: Манышева К.Б., Манышев С.Б. Из истории создания кафедры нервных болезней Дагестанского медицинского института. Русский журнал детской неврологии 2020;15(1):62–7.

DOI: 10.17650/2073-8803-2020-15-1-62-67



HISTORY OF CREATION OF THE DEPARTMENT OF NERVOUS SYSTEM DISEASES IN DAGESTAN MEDICAL INSTITUTE

K.B. Manyшева^{1, 2}, S.B. Manyшев³

¹Department of Nervous System Diseases, Medical Genetics, and Neurosurgery; Dagestan State Medical University; 47 Lyakhova St., Makhachkala 367000, Dagestan;

²Dagestan Association of Neurologists, Neurosurgeons, and Rehabilitation Specialists; 3 Pirogova St., Makhachkala 367000, Dagestan;

³Institute of Russian History; Russian Academy of Sciences; 19 Dmitriya Ulyanova St., 117292 Moscow, Russia

The article deals with the history of creation and the first years of the functioning of the Department of Nervous Diseases of the Dagestan Medical Institute. There is a huge contribution of Professor Mikhail Sergeyevich Dobrokhoto to the development of the psycho-neurological service of Dagestan. Particular emphasis is placed on the research work of the staff of the department conducted in the conditions of shortage of laboratory and medical equipment.

Key words: history of medical education, Dagestan Medical Institute, history of neurology, Mikhail Dobrokhoto

For citation: Manyшева K.B., Manyшев S.B. History of creation of the Department of Nervous System Diseases in Dagestan Medical Institute. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2020;15(1):62–7. (In Russ.).

История создания кафедры нервных болезней Дагестанского медицинского института уходит своими корнями в 1936 г. и неразрывно связана с именем выдающегося отечественного невролога и психиатра Михаила Сергеевича Доброхотова.

Когда в 1935 г. в совсем еще молодом вузе планировали открыть и кафедру нервных болезней, наркому здравоохранения и по совместительству директору медицинского института М.Г. Кумаритову в ответ на его телеграмму пришло письмо. В нем профессор

М.С. Доброхотов отмечал: «Предварительно я согласен и хочу к вам переехать. Но вопрос о переезде в настоящее время очень сложен и его трудно окончательно решить заглазно. Поэтому я хочу предварительно приехать к Вам, чтобы лично на месте ознакомиться с возможностями развертывания клиники и дела невропатологии в Вашей республике» [2]. И спустя несколько месяцев Михаил Сергеевич приехал в Дагестан, где с энтузиазмом взялся за дело организации неврологической и психиатрической клиник и кафедр.



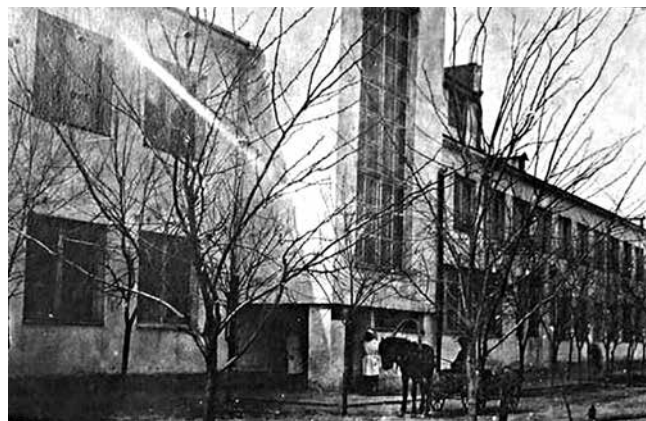
М.С. Доброхотов. 1938 г.
M.S. Dobrokhotov. 1938

Михаил Сергеевич Доброхотов (1878–1952) — сын профессора кафедры хирургии Московского университета, ученик Владимира Рота, уже имел опыт заведывания кафедрами в Воронеже и Днепропетровске. Приглашение его, известного на тот момент в стране специалиста, было достаточно престижным для провинциального института.

Сначала кафедра нервных болезней была расположена в главном корпусе Центральной клинической больницы на окраине Махачкалы. Все ее имущество общей стоимостью в 20 тыс. рублей разместилось на 30 квадратных метрах, а клиника состояла из 3 палат на 20 коек [12]. Эти условия отрицательно сказывались на учебном процессе. Занятия проводились по учебнику профессора М.И. Аствацатурова, но, так как литературы в библиотеке вуза в это время не хватало на всех студентов, 1 экземпляр приходился на 4 человек [13].

Первыми сотрудниками кафедры, помимо М.С. Доброхотова, стали 2 ассистента: Семен Михайлович Вайнгарт и Константин Александрович Кунаков.

Константин Александрович Кунаков — достаточно известная в истории отечественной неврологии личность: он был заведующим кафедрами нервных болезней Самаркандского и Воронежского медицинских институтов. Но свой путь он начинал именно в Дагестане. К.А. Кунаков родился в 1900 г. в небольшой станции Константиновской области Войска Донского. В 1927 г. он окончил Астраханский медицинский



Терапевтический корпус Республиканской клинической больницы, в котором располагались кафедра и клиника нервных болезней
Building of the Therapeutic Division of the Republican Clinical Hospital, where the Department and Clinic of Nervous System Diseases were located



К.А. Кунаков. 1937 г.
K.A. Kunaikov. 1937

институт и был направлен для работы врачом в селекции Гуниб, затем несколько лет являлся ординатором психиатрической больницы в городе Буйнакске. В 1932–1935 гг. — аспирант Второго Ленинградского медицинского института и сотрудник Института мозга, а затем в течение 2 лет — ассистент кафедры нервных болезней Дагестанского медицинского института [4].

Семена Михайловича Вайнгарта из Севастопольского клинического института физических методов лечения пригласил в Махачкалу сам Михаил Сергеевич. О нем нам известно крайне мало. Семен Михайлович родился в Самарканде в 1898 г. Поступил



Профессор М.С. Доброхотов и ассистент С.М. Вайнгарт с группой студентов. 1937 г.
Professor M. S. Dobrokhотов and assistant S. M. Vaingart with a group of students. 1937

на медицинский факультет Саратовского университета, который окончил в 1922 г. [20]. В 1939 г. в Азербайджанском медицинском институте защитил диссертацию «Ишиас бруцеллезной этиологии», написанную под руководством М.С. Доброхотова [2]. После этого он покинул Дагестан, а ему на смену пришел доктор А.В. Пешкин.

Александр Владимирович Пешкин родился в 1905 г. в станице Ахтарская Кубанской области. После окончания Кубанского медицинского института работал врачом в Новороссийском порту. В 1930 г. он приехал в Дагестан, где работал в различных учреждениях здравоохранения: санитарным врачом Гунибского райздравотдела, заведующим бежтинским врачебным пунктом, заведующим цунтинским врачебным пунктом. А в октябре 1936 г. А.В. Пешкин был зачислен в интернатуру при клинике нервных болезней Дагестанского медицинского института, где и исполнял обязанности ассистента до мая 1939 г., когда его призвали в армию [1].

Вокруг этих талантливых ученых быстро возник кафедральный кружок, в который входили студенты 4-го и 5-го курсов. В 1938–1939 учебном году было проведено 4 его заседания. Было заслушано 5 докладов, сделанных студентами, и 1 — преподавателем [13]. В кружке занимались 19 студентов 4-го курса и 24 студента 5-го курса. Профессор Доброхотов уделял достаточно пристальное внимание работе кружка и каждую неделю проводил вечерний обход больных с его членами [16].

Научная работа в Дагестанском медицинском институте практически не велась из-за отсутствия необходимого оборудования в лаборатории, а также нехватки сотрудников. Новые преподаватели обобщали материал и публиковали результаты исследований, которыми занимались на предыдущих местах работы. В это время вышли статьи профессора М.С. Доброхотова об опухолях мозжечка, основанные на материале, собранном им еще в Днепропетровске [6, 7]. В журнале «Невропатология и психиатрия» К.А. Кунаковым были опубликованы результаты исследований, выполненных на базе клиники нервных болезней Второго Ленинградского медицинского института и посвященных синдрому Горнера и состоянию нервной системы при малярийной коме [19]. Над статьей «Диффузионная йод-ионная проба при гальваническом и грязевом воротнике», вышедшей в I томе трудов института, С.М. Вайнгарт работал еще в Государственном клиническом институте физических методов лечения им. И.М. Сеченова в Крыму [5].

Со 2-й половины 1930-х годов сотрудники медицинского института включились в исследование курортных ресурсов Дагестана: Талги, Гуниба, Рычал-Су. Главной темой исследовательской работы сотрудников кафедры стало изучение влияния вод курорта Талги на течение различных заболеваний нервной системы [11]. Это было вполне закономерно, так как у М.С. Доброхотова был огромный опыт по организации использования в неврологической практике курортных ресурсов южного берега Крыма.



Корпус Дагестанского медицинского института. Конец 1930-х годов
Building of Dagestan Medical Institute. End of the 1930s



Р.П. Богоявленская
R. P. Bogoyavlenskaya

Характеризуя научную работу кафедры нервных болезней в 1-й год ее существования, М.С. Доброхотов в своем отчете писал: «В 1936 г. клиника организовалась позднее, особенно затянулась организация лаборатории. Поэтому тематика 1936 г. не могла быть исполнена в полной мере». При этом 2 запланированные на этот год темы, связанные с использованием талгинских минеральных источников для лечения заболеваний нервной системы, были еще даже не начаты [11]. В этот период сотрудники кафедры обобщали отдельные клинические случаи лечения заболеваний периферической нервной системы, что находило выражение в совместных публикациях с сотрудниками кафедры терапии [19].



А.Ф. Одноралова
A. F. Odnoralova

Через 2,5 года после своего создания клиника нервных болезней была готова представить на традиционную институтскую октябрьскую выставку 4 диаграммы о числе и характере больных в клинике за период ее существования, 3 патологоанатомических препарата, несколько электроэнцефалограмм и фотоснимков клиники [15].

В это время Михаил Сергеевич концентрировался на подготовке кадров работников практического здравоохранения, а также выполнении перспективными молодыми врачами научных исследований. Отдельные темы для научной разработки были даны и ординаторам клиники, так, Н.А. Кунакова занималась изучением влияния минеральных вод Талгинского источника на заболевания периферической нервной системы, она же выступила на конференции с докладом о нейробруцеллезе. У.Г. Сулейманова занималась разработкой вопросов, связанных с применением акрихина при нейромаларии путем его эндолумбального введения [19], а Р.П. Богоявленская собирала клинический материал о травмах черепа [3].

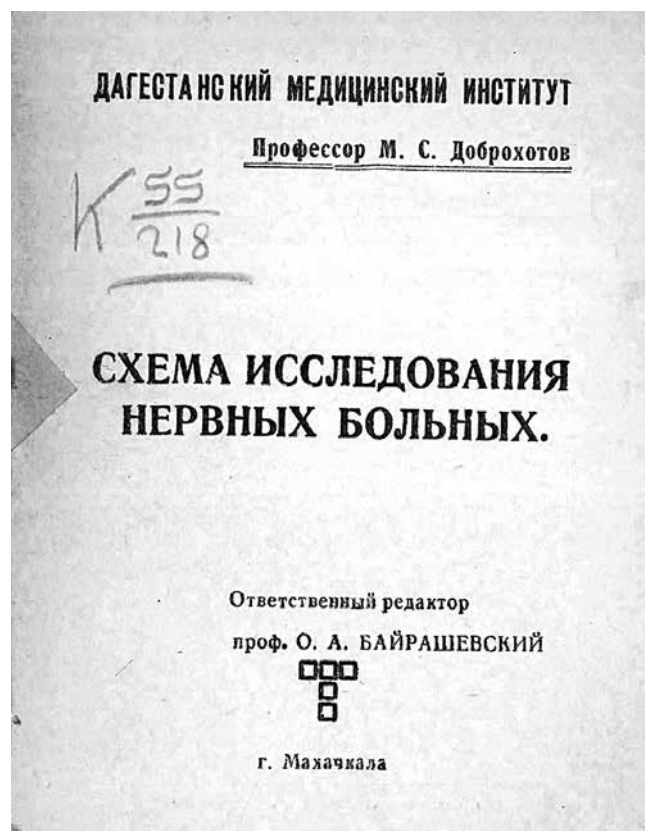
1939 г. был успешным для кафедры нервных болезней — там состоялись 2 защиты, в Азербайджанском медицинском институте прошла защита диссертации С.М. Вайнгарта, о которой речь шла выше, а в Воронежском медицинском институте А.Ф. Однораловой была защищена диссертация на тему «Проникновение через кожу серы при ионофорезе Талгинскими водами» [2].

Важную роль в повышении профессионального уровня практических работников здравоохранения играло медицинское научное общество, которое окончательно оформилось в 1933 г., когда в его работу включились преподаватели мединститута. В 1935 г. был принят устав общества, согласно которому предполагалось создать разветвленную сеть его отделений на местах. Также не исключалась возможность создания секций и кружков по отдельным отраслям медицинской науки [10]. Только за 1933–1934 гг. было проведено 15 заседаний общества, где было сделано 29 докладов, большая часть которых посвящалась различным аспектам малярии в Дагестане [9]. Сотрудники клиники нервных болезней принимали самое деятельное участие в работе общества. В течение 1937 г. ассистент С.М. Вайнгарт выступил на одном из его заседаний с докладом [21], а доктор А.В. Пешкин демонстрировал пациента клиники с интересной нозологией [13].

Организационная и общественная работа отнимала у М.С. Доброхотова огромное количество времени: в 1938 г. его избрали депутатом Верховного совета ДАССР, он выступал с популярными лекциями на медицинские и антирелигиозные темы в учебных заведениях и по радио [13].

Кроме того, на сотрудников кафедры ложилась огромная административная нагрузка. В 1937 г., после того как был репрессирован директор института Ф.Р. Бородулин, в течение нескольких месяцев его обязанности исполнял профессор М.С. Доброхотов [18]. В этом же году обязанности заместителя директора по административно-хозяйственной части были возложены на ассистента кафедры С.М. Вайнгарта [18].

В сентябре 1938 г. по поручению СНК ДАССР М.С. Доброхотов вынес на обсуждение ученого совета проект создания особого консультационного бюро при Дагестанском медицинском институте, которое должно было оказывать помощь работникам практического здравоохранения в сельской местности. Бюро должно было не только заниматься плановыми систематическими выездами на места, но и оказывать помощь заочно: с определенной регулярностью его члены должны были собираться и отвечать письменно на те или иные вопросы, возникавшие у сельских врачей. Главой этого бюро был избран профессор М.С. Доброхотов, его заместителем — доцент П.Ф. Маклецов, а секретарем — ассистент М.С. Айзенштейн [14]. На деле же работа членов бюро состояла из чтения лекций по наиболее актуальным вопросам местной патологии, плановых выездов на консультации, а также экстренных консультаций наиболее тяжелых больных на местах [17]. Только на 1941 г. было запланировано более 25 докладов. Среди них и сообщение профессора Доброхотова о клинике базедовой болезни для практикующих медицинских работников Ботлиха и Хунзаха [17].



Титульный лист брошюры, подготовленной М.С. Доброхотовым. 1940 г.

Title page of the brochure prepared by M.S. Dobrokhotov. 1940

Огромная нагрузка, связанная с административной и общественной работой, а также с организацией кафедры и клиники, не давала М.С. Доброхотову в полной мере заниматься наукой, хотя, согласно отчетам, он собирал материал в клинике для последующего обобщения. Но в рассматриваемый период он все же выпустил 1 небольшую брошюру «Схема исследования нервных больных», адресованную студентам и практикующим врачам [8].

История создания кафедры нервных болезней Дагестанского медицинского института наглядно демонстрирует все трудности, которые возникали в медицинском образовании в довоенный период: нехватку кадров и не всегда достаточную их квалификацию, отсутствие необходимой медицинской и лабораторной аппаратуры и ограниченную клиническую базу. Однако память о тех, кто стоял у истоков медицинского образования в нашей стране, продолжает жить. Так, в 2016 г. кафедрой нервных болезней медицинской генетики и нейрохирургии Дагестанского государственного медицинского университета были учреждены ежегодные «Доброхотовские чтения», призванные сохранить и приумножить лучшие традиции, заложенные выдающимися неврологами, которые в прошлом работали в Дагестане.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Архив Дагестанского государственного медицинского университета. Личное дело А.В. Пешкина. [Archive of Dagestan State Medical University. Personal file of A.V. Peshkin. (In Russ.)].
2. Архив Дагестанского государственного медицинского университета. Личное дело М.С. Доброхотова. [Archive of Dagestan State Medical University. Personal file of M.S. Dobrokhotoy. (In Russ.)].
3. Архив Дагестанского государственного медицинского университета. Личное дело Р.П. Богоявленской. [Archive of Dagestan State Medical University. Personal file of R.P. Bogoyavlenskaya. (In Russ.)].
4. Архив Воронежского государственного медицинского университета. Личное дело К.А. Кунакова. [Archive of Voronezh State Medical University. Personal file of K.A. Kunakov. (In Russ.)].
5. Вайнгарт С.М. Диффузионная йод-ионная проба при гальваническом и грязевом воротнике. В кн.: Труды Дагестанского государственного медицинского института. Т. 1. Махачкала: ДМИ, 1938. С. 250–253. [Vayngart S.M. Diffuse iodine-ion test with galvanic and mud collar. In: Proceedings of Dagestan State Medical Institute. Vol. 1. Makhachkala: Dagestan Medical Institute, 1938. Pp. 250–253. (In Russ.)].
6. Доброхотов М.С. Ранние симптомы опухоли мозжечка. В кн.: Общая и клиническая невропатология. М., Л.: ОГИЗ, 1936. С. 174–178. [Dobrokhotoy M.S. Early symptoms of cerebellar tumors. In: General and clinical neuropathology. Moscow, Leningrad: OGIZ, 1936. Pp. 174–178. (In Russ.)].
7. Доброхотов М.С. Симптоматология опухолей мозжечка. В кн.: Опухоли мозга и вопросы нейрохирургии. Ростов-на-Дону: Азово-черноморское краевое книгоиздательство, 1936. С. 43–48. [Dobrokhotoy M.S. Symptoms of cerebellar tumors. In: Brain tumors and problems in neurosurgery. Rostov-on-Don: Azovo-chernomorskoye kraevoye knigoizdatelstvo, 1936. Pp. 43–48. (In Russ.)].
8. Доброхотов М.С. Схема исследования нервных больных. Махачкала: ДМИ, 1940. 13 с. [Dobrokhotoy M.S. Scheme of examining patients with nervous system diseases. Makhachkala: Dagestan Medical Institute, 1940. 13 p. (In Russ.)].
9. Коган Г.Д., Юсупова С.И. Культурное строительство в Дагестанской АССР: сборник документов. Т. 1: 1918–1941 гг. Махачкала: Дагкнигоиздат, 1980. С. 576. [Kogan G.D., Yusupova S.I. Cultural construction in the Dagestan ASSR: a collection of documents. Vol. 1: 1918–1941. Makhachkala: Dagknigoizdat, 1980. P. 576. (In Russ.)].
10. Нагиева М.К. История развития здравоохранения в Дагестане в XX в. Т. 1: 1900 г. – июнь 1941 г. Документы и материалы. Махачкала: ИИАЭ ДНЦ РАН, 2015. С. 163–164. [Nagieva M.K. History of health care in the Republic of Dagestan in the 20th century. Vol. 1: 1900 – June 1941. Documents and materials. Makhachkala: Institute of History, Archeology, and Ethnography, Dagestan Research Center of the Russian Academy of Sciences, 2015. Pp. 163–164. (In Russ.)].
11. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 16. Д. 23. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 16. D. 23. (In Russ.)].
12. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 16. Д. 36. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 16. D. 36. (In Russ.)].
13. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 16. Д. 42. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 16. D. 42. (In Russ.)].
14. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 16. Д. 48. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 16. D. 48. (In Russ.)].
15. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 16. Д. 52. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 16. D. 52. (In Russ.)].
16. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 16. Д. 57. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 16. D. 57. (In Russ.)].
17. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 16. Д. 88. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 16. D. 88. (In Russ.)].
18. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 17. Д. 74. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 17. D. 74. (In Russ.)].
19. Центральный государственный архив Республики Дагестан. Ф. Р-512. Оп. 19. Д. 6. [Central State Archive of the Republic of Dagestan. F. R-512. Op. 19. D. 6. (In Russ.)].
20. Чиж И.М. Военные врачи – участники Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. Краткий биографический справочник. Ч. 1. СПб.: ВММ МО РФ, 1995. С. 59. [Chizh I.M. Military doctors, participants of the Great Patriotic War 1941–1945. Brief biographical directory. Part I. Saint Petersburg: Military Medical Museum of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 1995. P. 59. (In Russ.)].
21. Шаповаленко В. В медицинском научном обществе. Дагестанская правда 1937;(123):4. [Shapovalenko V. In the medical scientific society. Dagestanskaya Pravda 1937;(123):4. (In Russ.)].

ORCID авторов / ORCID of authors:

С.Б. Манышев / S.B. Manyshev: 0000-0002-5276-7743

К.Б. Манышева / K.B. Manysheva: 0000-0002-1946-0424

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Статья поступила: 18.11.2017. Принята к публикации: 08.01.2020.

Article submitted: 18.11.2017. Accepted for publication: 08.01.2020.

Информация для авторов

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

1. Общие правила

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

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

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

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

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

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

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

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

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

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

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

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

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

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

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

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

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

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

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

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

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

9. Список литературы

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

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

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

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

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

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

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

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

Общие положения:

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

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

Полная версия требований представлена на сайте журнала.

