

РУССКИЙ ЖУРНАЛ

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

ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

RUSSIAN JOURNAL OF CHILD NEUROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Синдром Мовата–Вильсон

*Опыт применения кетогенной диеты
при дефиците транспортера глюкозы
1-го типа (болезнь Де Виво)*

*Особенности диагностики и лечения
пациентов с AQP-4-положительным
оптиконевромиелитом и синдромом
анти-МОГ*

*Клинико-генетические параллели
в изучении врожденных поражений
головного мозга, не сопровождающихся
эпилепсией*

*Лейкоэнцефалопатия с исчезающим
белым веществом, обусловленная
мутациями в гене EIF2B5*

*Перикаллезная липома у ребенка
с фетальным алкогольным синдромом*



ТОМ 16

№

3

2 0 2 1

<http://rjdn.abvpress.ru>

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

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

РУССКИЙ ЖУРНАЛ ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ



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

www.rjcn.ru

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

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

О С Н О В А Н В 2 0 0 6 Г .

ТОМ 16
№ 3
2 0 2 1

Учредители:
А.С. Петрухин, К.Ю. Мухин

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

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

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

Редактор А.В. Лукина
Корректор Т.Н. Помилуйко
Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.В. Степанова

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.
2021. Том 16. № 3. 1–80.
Сдано в печать: 03.11.2021.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2021

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 88083
Отпечатано в типографии «Мэйл Текнолоджи». 105082, Москва, Переведеновский переулок, д. 13, строение 16.

Тираж 2000 экз. Бесплатно
www.rjcn.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Петрухин Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» (РНИМУ им. Н.И. Пирогова) Минздрава России, действительный член Международной ассоциации детских неврологов, Европейской академии эпидемиологии (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 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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)

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 психозомоциональной разгрузки, когнитивной поддержки и коррекционно-восстановительной помощи Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГАНУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

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

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

"Russian Journal of Child Neurology" is put on the Higher Attestation Commission (HAC) list of 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. 16
№ 3
2021

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 T.N. Pomiluyko

Designer E.V. Stepanova

Maker-up E.V. Stepanova

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.
2021. Volume 16, № 3. 1–80.
Submitted: 03.11.2021.

© PH "ABV-Press", 2021

Pressa Rossii catalogue index:
88083

Printed at the Mail Technology Ltd.
Build. 16, 13 Perevedenovsky lane,
105082 Moscow.

2000 copies. Free distribution.

www.rjcn.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

SECRETARY IN CHARGE

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Head of the Department of Psychic Neurology with the Center for Rehabilitation of Children with Motor Disorders of the Health Care Institution Central Pediatric Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency (Moscow, Russia)

Maslova Olga I., MD, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Psychic and Emotional Relaxation, Cognitive Support, and Correction and Restoration Aid of the Research Institute of Preventive Pediatrics and Restorative Treatment of the National Medical Research Center of Children's Health (Moscow, Russia)

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

Rudakova Irina G., MD, PhD, Professor of the Department of Neurology of the Faculty of Physicians' Advanced Training of the State Budgetary Institution of Medical Education M.F. 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)

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 Anatoly 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

- М.Ю. Бобылова, В.С. Какаулина, М.О. Абрамов, К.Ю. Мухин*
Синдром Мовата—Вильсон: обзор литературы и клиническая характеристика 4 случаев 10
- В.Е. Авдеева, А.С. Котов*
Особенности диагностики и лечения пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-МОГ 21
- И.А. Садеков, А.В. Поляков, И.В. Садекова, Е.А. Тупикина, В.Ю. Кочмар, Т.В. Терменжи*
Гипотеза функциональной дезинтеграции головного мозга вследствие персистенции доброкачественных эпилептиформных паттернов на электроэнцефалограмме 34
- П.Л. Соколов, Н.В. Чебаненко, А.Г. Притыко, П.А. Романов*
Клинико-генетические параллели в изучении врожденных поражений головного мозга, не сопровождающихся эпилепсией 46
- А.С. Саблева*
Нейропсихологические механизмы расстройств чтения и письма у младших школьников 55

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Н.Г. Люкшина*
Опыт применения кетогенной диеты при дефиците транспортера глюкозы 1-го типа (болезнь Де Виво) 63
- Е.В. Сайфуллина, Е.В. Гайсина, Р.В. Магжанов, А.А. Ялаев, И.О. Нагорнов*
Клинический случай лейкоэнцефалопатии с исчезающим белым веществом, обусловленной мутациями в гене *EIF2B5* 69
- Г.С. Голосная, М.Ю. Новиков, Н.Ю. Князева, Д.Ю. Володина, А.А. Скобельцын, В.А. Перепелов, А.В. Огурцов, Т.А. Ларионова, Л.В. Ледяйкина, К.А. Селезнев*
Перикаллезная липома у ребенка с фетальным алкогольным синдромом: клиническое наблюдение 75

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 79

CONTENTS

ORIGINAL REPORTS

M.Yu. Bobylova, V.S. Kakaulina, M.O. Abramov, K.Yu. Mukhin

Mowat–Wilson syndrome: literature review and case series 10

V.E. Avdeeva, A.S. Kotov

Features of the diagnosis and treatment of patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica and MOG antibody disease 21

I.A. Sadekov, A.V. Polyakov, I.V. Sadekova, E.A. Tupikina, V.Yu. Kochmar, T.V. Termenzhi

The hypothesis of the functional disintegration of the brain due to the persistence of benign epileptiform patterns on the electroencephalogram 34

P.L. Sokolov, A.G. Prityko, N.V. Chebanenko, P.A. Romanov

Clinical and genetic parallels in congenital brain lesions without epilepsy 46

A.S. Sableva

Neuropsychological mechanisms underlying reading and writing disorders in primary school children 55

CLINICAL CASE

N.G. Lyukshina

Experience with the use of a ketogenic diet with type 1 glucose transporter deficiency (De Vivo disease) 63

E.V. Saifullina, E.V. Gaysina, R.V. Magzhanov, A.A. Yalaev, I.O. Nagornov

Leukoencephalopathy with vanishing white matter caused by *EIF2B5* gene mutations: a case report 69

G.S. Golosnaya, M.Yu. Novikov, N.Yu. Knyazeva, D.Yu. Volodina, A.A. Skobeltsyn, V.A. Perepelov, A.V. Ogurtsov, T.A. Larionova, L.V. Ledyaykina, K.A. Seleznev

Pericallosal lipoma in an infant with fetal alcohol syndrome: a case report 75

INFORMATION FOR AUTHORS 79

Синдром Мовата–Вильсон: обзор литературы и клиническая характеристика 4 случаев

М.Ю. Бобылова^{1, 2}, В.С. Какаулина¹, М.О. Абрамов², К.Ю. Мухин^{1, 2}

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 108840 Москва, Троицк, ул. Нагорная, 5;

²ООО «Институт детской и взрослой неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»; Россия, 119579 Россия, Москва, ул. Акад. Анохина, 9

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова mariya_bobylova@mail.ru

Синдром Мовата–Вильсон характеризуется сочетанием следующих признаков: 1) лицевой дисморфизм (широкая переносица, сросшиеся брови, выступающий подбородок, открытый рот); 2) умственная отсталость; 3) аномалии внутренних органов (врожденные пороки сердца, болезнь Гиршпрунга, гипоспадия/крипторхизм). Заболевание связано с гетерозиготной патогенной мутацией в гене *ZEB2*. Более чем у 80 % больных диагностируется эпилепсия, дебютирующая в возрастном диапазоне от 1 до 11 мес. Отмечаются фокальные моторные приступы, атипичные абсансы, генерализованные судорожные приступы. Эпилептические приступы нередко провоцируются лихорадкой и у части детей резистентны к терапии. Особенности фенотипа (голубые глаза, светлые волосы, своеобразная походка на широко расставленных ногах, частые приступы смеха, отсутствие и скудность экспрессивной речи) требуют дифференциального диагноза с синдромом Ангельмана (вызванным мутацией в гене *UBE3A*). Синдром Мовата–Вильсон описан в 1998 г., но в русскоязычной литературе описаний случаев данного синдрома не встречается. Мы представляем описание 4 клинических случаев у пациентов в возрасте от 2 до 13 лет, наблюдающихся в Институте неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки. В наблюдаемой нами группе из 4 пациентов во всех случаях выявлена гетерозиготная делеция *de novo* гена *ZEB2*. Эпилепсия отмечается у всех описанных нами пациентов. Средний возраст дебюта приступов – 13 мес. У всех пациентов отмечаются фокальные моторные приступы, атипичные абсансы. Не отмечено случаев развития тонико-клонических приступов и эпилептического статуса. Анализ электроэнцефалограмм показал, что развитие лучше у пациента с менее выраженным индексом эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме, и наоборот, у пациента с наиболее выраженной задержкой развития отмечался высокий индекс эпилептиформной активности во сне.

Ключевые слова: синдром Мовата–Вильсон, ген *ZEB2*, эпилепсия, электроэнцефалография, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг, дифференциальный диагноз с синдромом Ангельмана

Для цитирования: Бобылова М.Ю., Какаулина В.С., Абрамов М.О., Мухин К.Ю. Синдром Мовата–Вильсон: обзор литературы и клиническая характеристика 4 случаев. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):10–20. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-10-20.

Mowat–Wilson syndrome: literature review and case series

M.Yu. Bobylova^{1, 2}, V.S. Kakaulina¹, M.O. Abramov², K.Yu. Mukhin^{1, 2}

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy; 5 Nagornaya St., Troitsk, Moscow 108840, Russia;

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

Contacts: Mariya Yuryevna Bobylova mariya_bobylova@mail.ru

Mowat–Wilson syndrome (MWS) is a rare genetic disorder characterized by a combination of the following signs: 1) facial dysmorphism (wide nose, broad medial eyebrows, pronounced chin, and open mouth); 2) mental retardation; 3) abnormalities of internal organs (congenital heart defects, Hirschsprung's disease, hypospadias/cryptorchidism). The disease is associated with a heterozygous pathogenic mutation in the *ZEB2* gene. More than 80 % of MWS patients are diagnosed with epilepsy, the onset of which is usually observed in infancy. Patients have focal motor seizures, atypical absence seizures, generalized convulsive seizures. Epileptic seizures are often triggered by fever; some children are resistant to therapy. MWS patients have a specific phenotype (blue eyes, fair hair, wide-based gait, frequent laughter, limited or absent expressive language) that requires differential diagnosis with Angelman syndrome (caused by a muta-

tion in the *UBE3A* gene). MWS was described in 1998, but there have been no case reports in the Russian literature yet. We report 4 cases of MWS in children aged 2 to 13 years treated in the Svt. Luka's Institute of Neurology and Epilepsy. In all of these patients, we identified a heterozygous *de novo* deletion in the *ZEB2* gene. Epilepsy was observed in all patients. Mean age at onset was 13 months. All children had focal motor seizures and atypical absence seizures. None of them had tonic-clonic seizures or status epilepticus. The analysis of electroencephalograms showed that patients with a lower index of epileptiform activity tend to have better development and vice versa: children with a high index of epileptiform activity during sleep had more severe developmental delay.

Key words: Mowat–Wilson syndrome, *ZEB2* gene, epilepsy, electroencephalography, video electroencephalography monitoring, differential diagnosis with Angelman syndrome

For citation: Bobylova M.Yu., Kakaulina V.S., Abramov M.O., Mukhin K.Yu. Mowat–Wilson syndrome: literature review and case series. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-10-20.

Дефиниции. Синдром Мовата–Вильсон (СМВ) — это синдром множественных врожденных аномалий (болезнь Гиршпрунга, аномалии мочеполовой системы, врожденные пороки сердца, агенезия мозолистого тела и аномалии глаз), сочетающийся с характерным внешним видом, умственной отсталостью и эпилепсией. СМВ возникает при гетерозиготных мутациях или делециях гена *ZEB2/ZFHX1B*.

Заболевание описали в 1998 г. детский невролог Дэвид Р. Моват (David R. Mowat) и клинический генетик Мередит Дж. Вильсон (Meredith J. Wilson) (рис. 1), которые по настоящее время работают в детской больнице г. Сидней (Австралия) [18]. В соответствии с правилами русского языка верный перевод названия синдрома Mowat–Wilson — «синдром Мовата–Вильсон».



Рис. 1. Авторы описания синдрома, австралийские врачи Мередит Дж. Вильсон и Дэвид Р. Моват

Fig. 1. Authors who described the syndrome: Australian doctors Meredith J. Wilson and David R. Mowat

Синоним: болезнь Гиршпрунга с умственной отсталостью. Код по OMIM: 235730.

Генетические основы. СМВ — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с мутацией гена *ZEB2* (полное название гена: «Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 2»), расположенного на хромосоме 2q22. Аффiliated ткани включают глаза, сердце, мозг, слизистую оболочку кишечника [13].

Распространенность. Распространенность СМВ составляет 1:50 000–70 000 живых новорожденных [19].

В мировой литературе описано более 300 больных с СМВ, из них 183 женщины и 161 мужчина [15].

Клинические проявления. Характерный фенотип. Лицо квадратной формы, глубоко посаженные глаза, широкая переносица, закругленный кончик носа, острый подбородок, широкие брови и приподнятые мочки ушей с ямочкой посередине. Выраженность лицевых особенностей с возрастом увеличивается: глаза становятся глубже, подбородок — более выступающим [9]. Следует заметить, что иллюстрацией данного фенотипа являются портреты Габсбургов (рис. 2).



Рис. 2. Портрет Карла II. Художник Клаудио Козльо, 1675–1680 гг. Холст, масло. Музей Прадо, Мадрид

Fig. 2. Portrait of Charles II. Claudio Coelho, 1675–1680. Oil on canvas. Prado Museum, Madrid

Известно, что в династии Габсбургов в течение нескольких веков заключались кровосмесительные браки ради чистоты крови, и дети часто рождались

с отклонениями. Карл II Испанский стал самой наглядной жертвой длительного кровосмешения. С самого рождения у короля был целый «букет» различных заболеваний, в том числе эпилепсия. Среднестатистический человек в 5-м поколении может похвастаться 32 разными предками, а у Карла II их насчитывалось только 10, причем 8 из них вели свое начало от королевы Хуаны I Безумной (рис. 3). Испанией управляла мать Карла II, королева-регент Марианна, так как сам государь предпочитал играть с карликами. Короля ничему не обучали, а только заботились о его здоровье и время от времени проводили обряды экзорцизма (изгнания бесов). Из-за этого Карл II получил прозвище El Nachizado, или «Зачарованный». Король умер в возрасте 38 лет, не оставив наследников, так как не был способен к зачатию. Так некогда самая влиятельная правящая династия Европы в буквальном смысле выродилась [13]. Конечно, точная причина болезни Габсбургов неизвестна, но предполагается, что причиной могла быть мутация гена *ZEB2*.

Рост и масса тела при рождении обычно находятся в пределах нормы. Микроцефалия (окружность головы на ≥ 2 SD ниже среднего значения) чаще всего приобретенная, но может выявляться уже при рождении. Описан случай асимметричного краниостеноза [23]. Низкорослость (рост на ≥ 2 SD ниже среднего) становится заметна с возрастом: средний рост у взрослых составляет 165 см у мужчин и 150 см у женщин. Телосложение часто худощавое [15].

Глаза. Примерно у половины больных наблюдается косоглазие, реже встречаются астигматизм, миопия. У детей младшего возраста может отмечаться нистагм,

который с возрастом проходит. Также могут отмечаться микрофтальм, колобомы радужки/сетчатки (дифференциальный диагноз с CHARGE), птоз, катаракта, аплазия сетчатки [23].

Уши. У 1/3 больных отмечаются рецидивирующие отиты, приводящие к тугоухости [15].

Зубы. Нарушен рост зубов, широкие межзубные промежутки, гипертрофия десен, бруксизм [15].

Врожденные пороки сердца (60 % больных): стеноз легочной артерии (20 %), коарктация аорты (10 %), аномалии клапанов, тетрада Фалло. Стеноз легочной артерии может сочетаться со стенозом трахеи (<4 %).

Желудочно-кишечный тракт. Болезнь Гиршпрунга встречается у 44 % больных, еще у 30 % – хронические запоры [9, 15]. С возрастом запоры становятся тяжелее, поскольку нарастает выраженность таких факторов, как отказ от питья, особенности диеты (протертая пища, отсутствие клетчатки) [20]. Хирургическое лечение болезни Гиршпрунга осложняется необходимостью парентерального питания, энтероколитом [4, 21]. Другие желудочно-кишечные расстройства включают повторную рвоту (20 %) [15], пилоростеноз (5 %), дисфагию (редко) [1, 9].

Почки. Аномалии почек встречаются у 25 % больных: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидронефроз. Реже встречаются удвоение почки, тазовая почка, поликистоз почек.

Половая система и половое развитие. 60 % больных мужского пола имеют гипоспадию, 40 % – крипторхизм. Почти не изучены особенности полового созревания у этой категории пациентов. Упоминается

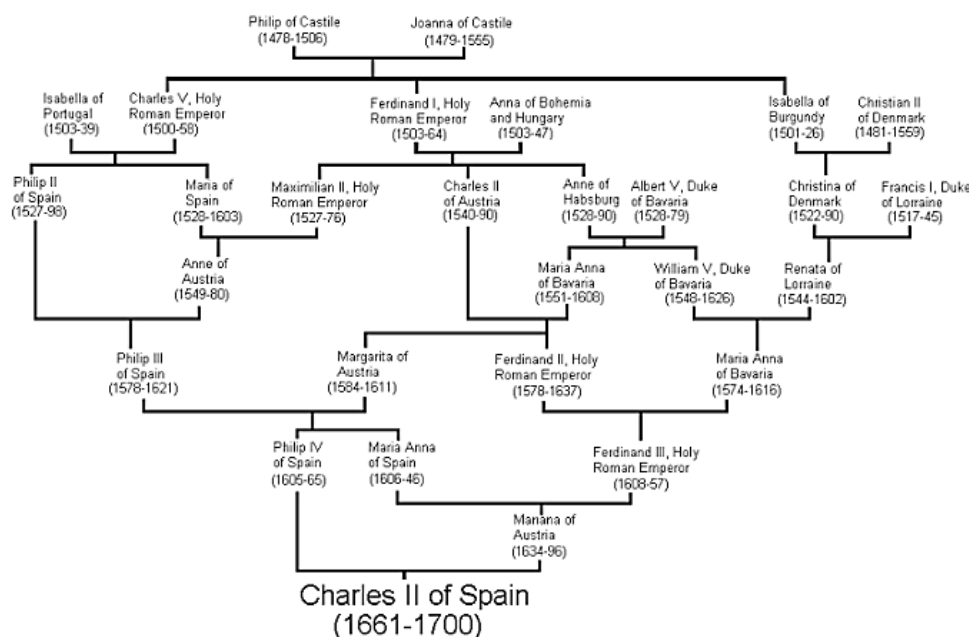


Рис. 3. Генеалогическое древо короля Испании Карла II (1661–1700). Пояснения в тексте

Fig. 3. Family tree of King Charles II of Spain (1661–1700). Explanations in the text

случай менструаций у девушки 17 лет. Описан случай задержки полового созревания у юноши 17 лет [2].

Костно-мышечные аномалии. Одним из признаков синдрома являются длинные пальцы. У маленьких детей могут выявляться задержка ядер окостенения, синдактилия. С возрастом деформируются межфаланговые суставы, формируется плоскостопие, сколиоз, камптодактилия, вальгус нижних конечностей, *hallux valgus*.

Неврологические нарушения. Мышечный тонус. Мышечная гипотония особенно характерна для детей до 1 года (синдром «вялого ребенка»). После 1 года постепенно нарастают спастика, формируются контрактуры, остеопороз, возрастает риск переломов.

Эпилепсия встречается почти у 80 % больных (табл. 1). Средний возраст дебюта — 3 года (от 1 мес до 11 лет). Характерны различные типы приступов, чаще встречаются фокальные моторные приступы и атипичные абсансы. Приступы могут провоцироваться повышением температуры. У каждого 4-го пациента эпилепсия рефрактерна к антиэпилептической терапии.

Таблица 1. Частые клинические проявления синдрома Мовата—Вильсон [1, 15]

Table 1. Common clinical manifestations of Mowat—Wilson syndrome [1, 15]

Проявление Manifestation	Частота, % Frequency, %
Эпилепсия Epilepsy	79
Микроцефалия Microcephaly	78
Гипоспадия (у мужчин) Hypospadias (in males)	60
Врожденные пороки сердца Congenital heart defects	58
Гипостатура Hypostature	46
Болезнь Гиршпрунга Hirschsprung disease	44
Крипторхизм (у мужчин) Cryptorchidism (in males)	41
Запоры Constipation	29
Аномалии мочевыделительной системы Abnormalities of the urinary tract	25
Аномалии глаз Anomalies of eyes	10
Пилоростеноз Pyloric stenosis	7
Стеноз легочной артерии Pulmonary artery stenosis	3
Готическое нёбо/расщелина Cleft palate	2

Положительный эффект стимуляции блуждающего нерва описан у 2 пациентов. В литературе описано 2 взрослых больных с СМВ, у которых антиэпилептические препараты были отменены в связи с длительной ремиссией без дальнейшего рецидива [9, 15].

Изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Основной ритм замедлен. Отмечаются нерегулярные диффузные асимметричные разряды пик — медленная волна с бифронтальным акцентом. Во время медленного сна изменения наиболее выражены [9]. Электрический эпилептический статус сна (ESES) описан у нескольких больных [3]. Во всех случаях ESES коррелировал с нарушениями поведения (по типу гиперактивности) и когнитивным дефицитом. Поэтому проведение ночного ВЭМ рекомендуется всем больным СМВ с регрессом когнитивных функций и моторных навыков (например, нарастанием атаксии, диспраксии).

Магнитно-резонансная томография головного мозга выявляет изменения в половине случаев, чаще — аномалии мозолистого тела (гипоплазия, агенезия). Также выявляют расширение желудочков, аномалии гиппокампа, кортикальные мальформации (полимикрогирия, перивентрикулярная гетеротопия, фокальная кортикальная дисплазия), лейкопатию (незрелость белого вещества), аномалии задней черепной ямки (гипогенезия червя мозжечка, макроцеребеллум), увеличение базальных ядер [11].

Когнитивные функции и поведение. Для СМВ характерна средняя или тяжелая умственная отсталость, однако уровень IQ у взрослых в литературе не описан.

Речь. У всех больных нарушено речевое развитие, обычно речь представлена отдельными словами, редко — простыми фразами [1]. Импрессивная речь развита гораздо лучше экспрессивной.

Психомоторное развитие обычно происходит с задержкой. В среднем больные начинают ходить в возрасте от 1 года 10 мес до 4 лет (средний возраст: 23 мес — 8 лет); некоторые самостоятельно не ходят. Характерна широкая опора, руки согнуты в локтевых суставах и подняты на уровень груди. Самообслуживание развито на низком уровне, обычно даже взрослые больные нуждаются в помощи. Навыки опрятности, как правило, отсутствуют, отмечается недержание мочи и кала [20].

Поведение. Характерны улыбка на лице и приступы смеха. Наблюдаются агрессия, аутоагрессия [9], стереотипии, облизывание предметов или частей тела, низкая чувствительность к боли.

Сон нарушен у 50 % пациентов: отмечаются частые или ранние пробуждения [10].

Иммунитет. Нарушения иммунитета недостаточно изучены, но есть публикации о лечении внутривенным иммуноглобулином (IVIg) [1].

Редкие случаи. Описаны единичные случаи осложнений анестезии из-за узких дыхательных путей [8], холестаз [6], медуллобластома и глиобластома [23], рабдомиосаркома [20].

Прогноз. Продолжительность жизни не отличается от таковой в общей популяции.

Генетическая диагностика. СМВ — аутосомно-доминантное заболевание, связанное с патогенной мутацией гена *ZEB2*:

- большинство случаев представляют собой мутацию *ZEB2 de novo* (84 %) [9];
- гетерозиготная делеция 2q22.3 (на этом участке расположен ген *ZEB2*) (15 %) [15];
- самый редкий вариант — хромосомная патология с утратой гена *ZEB2* (около 1 %) [7].

Семейные случаи обусловлены мозаицизмом у одного из родителей. Неизвестны случаи потомства у больных с СМВ.

Диагностика включает такие исследования, как таргетное секвенирование, панель умственной отсталости, хромосомный микроматричный анализ. Фенотип СМВ довольно разнообразен, что связано с нередким вовлечением в генетическую или хромосомную аномалию соседних генов. Поэтому редкий клиницист направляет пациента сразу на таргетный анализ СМВ. К тому же таргетный анализ не покажет, насколько велика делеция или дупликация, вовлечены ли соседние гены. Таким образом, при подозрении на СМВ целесообразно назначать панель умственной отсталости или эпилепсии, а также хромосомный микроматричный анализ. Таргетное секвенирование гена *ZEB2* выявляет тип мутации (делеции/дупликации, миссенс, нонсенс и т. д.). Делеция *ZEB2* имеет разные размеры и расположение. Чем длиннее мутация, тем раньше дебютируют судороги и тем тяжелее протекает эпилепсия [9].

Генетические заболевания, с которыми проводят дифференциальный диагноз СМВ, представлены в табл. 2.

Лечение зависит от имеющихся симптомов и ориентировано на конкретные потребности.

Собственные данные. Под нашим наблюдением находятся 4 пациента (3 мальчика в возрасте 2, 13, 9 лет) и 1 девочка (3 года 11 мес); средний возраст — 7 лет. Фенотипические особенности представлены в табл. 3.

Все дети родились в срок, с нормальными массовыми показателями, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Сразу после рождения отмечены слабость сосания и недостаточная прибавка в массе тела у 3 (75 %) пациентов. У 1 пациента на 4-е сутки развилась кишечная непроходимость. Он был экстренно прооперирован с выведением илеостомы, несколько месяцев находился на парентеральном питании. Три (75 %) пациента наблюдаются кардиологом в связи с врожденным пороком сердца, причем 1 из них прооперирован в возрасте 2,5 мес. Аномалии мочевыделительной системы отмечаются у 3 (75 %) пациентов. Болезнь Гиршпрунга

диагностирована у 2 (50 %) пациентов, 1 из них — хронический носитель илеостомы.

Развитие двигательных навыков у всех детей происходило с задержкой. Самостоятельная походка сформирована у 2 детей (3 года 11 мес и 9 лет); ребенок 2 лет ходит у опоры, имеет хороший реабилитационный потенциал в отношении формирования самостоятельной ходьбы (тяжесть двигательных нарушений по шкале GMFCS соответствует уровню 1); ребенок 13 лет передвигается на коляске (GMFCS 4-го уровня).

Психическое развитие у всех пациентов ниже возрастных норм. В речи присутствуют лепетные слова («мама», «папа», «дай» и т. д.), в пределах 10 слов (100 % случаев). Однако при этом лишь 1 пациент (девочка) полностью контактна и эмоционально адекватна, у нее сформированы указательный жест и выполнение по подражанию. Остальные 3 (75 %) пациента не всегда реагируют на обращение, избирательно контактные, в поведении у них выражены стереотипии в виде взмахов и кручения кистей. Пациенты способны выполнять простые просьбы («покажи ушки», «дай руку»), не показывают цвета и формы по вербальной инструкции. Навыки опрятности не сформированы (100 %). Самообслуживание только с помощью взрослого (не могут сами есть ложкой, одеваться и т. д.).

Во всех случаях у наших пациентов диагностирована эпилепсия (табл. 4, 5, рис. 4, 5). У всех пациентов (100 %) отмечаются приступы с фокальным началом с присоединением орофациальных автоматизмов, в ряде случаев с версивным компонентом; приступы возникают во время ночного сна или вскоре после пробуждения. На ЭЭГ в интериктальном периоде в 100 % случаев зарегистрирована региональная (25 %)/мультирегиональная эпилептиформная активность, нередко с диффузным распространением с акцентом бифронтально (50 %) или биокципитально (50 %). Индекс эпилептиформной активности существенно выше во время ночного сна.

Все пациенты получают антиэпилептические препараты. В качестве стартового препарата 2 пациентам назначен леветирацетам. У одного из них (25 % в общей группе пациентов) в настоящий момент приступы купированы (монотерапия леветирацетамом). У 2-го пациента после продолжительного периода ремиссии произошел рецидив, после чего был добавлен топирамат. Приступы купированы на фоне применения комбинации леветирацетам + топирамат (25 %). С учетом предрасположенности к поражению внутренних органов каждые 6 мес проводятся контрольное ультразвуковое исследование почек и анализ мочи. Остальные 2 детей в качестве стартовой терапии получали вальпроевую кислоту (50 %) с последующей медикаментозной ремиссией более 1 года в обоих случаях. После рецидива обоим дополнительно назначен леветирацетам. У 1 (25 %) пациентки купировались приступы на фоне приема вальпроата

Таблица 2. Дифференциальный диагноз синдрома Мовата–Вильсон с другими генетическими заболеваниями [1, 18]

Table 2. Differential diagnosis between Mowat–Wilson syndrome and other genetic diseases [1, 18]

Ген Gene	Заболевание Disease	Тип наследования Inheritance pattern	Клинические признаки Clinical signs	
			Сходные с CMB Similar to MWS	Отличающиеся от CMB Different from MWS
<i>CHD7</i>	CHARGE-синдром CHARGE syndrome	AD	Колобома радужки/сетчатки (чаще) Врожденный порок сердца Крипторхизм Coloboma of the iris/retina (more common) Congenital heart defect Cryptorchidism	Строение лица Атрезия/стеноз хоан Нет болезни Гиршпрунга Facial structure Choanal atresia/stenosis No Hirschsprung's disease
<i>CREBBP</i> <i>EP300</i>	Рубинштейна–Тейби синдром Rubinstein–Taybi syndrome	AD	Нос Широкие пальцы Nose Wide fingers	Строение лица Отсутствие аномалий развития внутренних органов Facial structure No developmental abnormalities of the internal organs
<i>DHCR7</i>	Смита–Лемли–Опитца синдром Smith–Lemli–Opitz syndrome	AR	Гипоспадия у мальчиков, микроцефалия Расщелина мягкого нёба (чаще) Синдактилия Hypospadias in boys, microcephaly Soft palate cleft (more common) Syndactyly	Строение лица Полидактилия Facial structure Polydactyly
<i>KIF1BP</i>	Голдберга–Шпрингцен синдром (OMIM: 609460) Goldberg–Shprintzen syndrome (OMIM: 609460)	AR	Болезнь Гиршпрунга Микроцефалия Птоз Колобома радужки (чаще) Hirschsprung disease Microcephaly Ptosis Coloboma of the iris (more common)	Строение лица Отсутствие аномалий внутренних органов Facial structure No abnormalities of the internal organs
<i>TCF4</i>	Пита–Хопкинса синдром Pitt–Hopkins syndrome	AD	Средний возраст начала ходьбы 4–6 лет Речи нет или говорит отдельные слова Нарушения поведения Эпилепсия Микроцефалия Запоры Start to walk at the age of 4–6 years Speech is absent or severely impaired (separate words) Behavioral disorders Epilepsy Microcephaly Constipation	Строение лица Гипервентиляция, заглатывание воздуха, непроходимость Facial structure Hyperventilation, air ingestion, obstruction
<i>UBE3A</i>	Ангельмана синдром Angelman syndrome	AD	Не говорит Гипопигментация Эпилепсия Микроцефалия Атаксия Приступы смеха Мышечная гипотония до 1 года Does not speak Hypopigmentation Epilepsy Microcephaly Ataxia Spontaneous laughter Muscle hypotension up to 1 year	Нет врожденных аномалий внутренних органов No congenital abnormalities of internal organs

Примечание. CMB – синдром Мовата–Вильсон; AD – аутосомно-доминантный; AR – аутосомно-рецессивный.

Note. MWS – Mowat–Wilson syndrome; AD – autosomal dominant; AR – autosomal recessive.

Таблица 3. Особенности фенотипа 4 пациентов с синдромом Мовата–Вильсона, наблюдающихся в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки

Table 3. Phenotype of 4 patients with Mowat–Wilson syndrome treated at Sv. Luka's Institute of Neurology and Epilepsy

Показатель Parameter	Частота, % Frequency, %
Перинатальный анамнез в норме Normal perinatal development	100
Врожденный порок сердца Congenital heart defect	75
Аномалии мочевыделительной системы Abnormalities of the urinary tract	75
Болезнь Гиршпрунга Hirschsprung disease	75
Физическое развитие на 2 SD ниже возрастной нормы Physical development below 2 SD of the age norm	75
Задержка формирования моторных навыков Delayed motor skills	100
Сформирована самостоятельная ходьба Independent walking is present	75
Микроцефалия на 2 SD ниже возрастной нормы Microcephaly (below 2 SD of the age norm)	50
Снижение контакта, избирательное выполнение команд Reduced contact, selective execution of commands	100
Стереотипии Stereotypy	75
Речь отдельными лепетными словами (до 10 слов) Severely impaired speech (prattling with separate words, up to 10 words)	75
Норма по данным магнитно-резонансной томографии Normal development according to magnetic resonance imaging	50
Фокальная кортикальная дисплазия Focal cortical dysplasia	25
Агенезия мозолистого тела, прозрачной перегородки, colpocephaly, липома в проекции стенки III желудочка Agenesis of the corpus callosum, transparent septum, colpocephaly, lipoma in the projection of the wall of the third ventricle	25

и леветирацетам. У 1 (25 %) пациента приступы купированы на комбинации вальпроат, леветирацетам, топирамат. Учитываяотягощенный соматический статус, всем пациентам регулярно проводятся фармакомониторинг

и контрольное ультразвуковое исследование внутренних органов. Явных побочных эффектов не выявлено. Приступы в начале терапии легко купируются, однако имеют тенденцию к рецидиву. Трансформации приступов на фоне терапии нами не отмечено.

Первое и единственное подробное описание эпилепсии у пациентов с СМВ было представлено итальянскими коллегами D. M. Cordelli и соавт. в 2013 г. Авторы изучили 22 генетически верифицированных случая СМВ с эпилепсией (9 мальчиков, 13 девочек), причем пациенты наблюдались в эпилептологических клиниках 20 городов Италии. Учитывали возраст дебюта, тип приступов, течение, антиэпилептические препараты, особенности ЭЭГ. В этой группе средний возраст дебюта приступов составил 14,5 мес, основной тип приступов – фокальные (моторные и атипичные абсансы). У 15 (68 %) пациентов 1-й приступ был спровоцирован лихорадкой, в дальнейшем у всех из них отмечалась фебрильная провокация приступов. Афебрильные приступы чаще возникали вскоре после засыпания. Атипичные абсансы сопровождались диффузной ритмической активностью 2,5–3,5 Гц на ЭЭГ. У 3 пациентов отмечались миоклонические приступы. Антиэпилептические препараты получали все пациенты. Препараты назначались после 1-го приступа. Приступы трудно поддавались лечению, и только у 9 из 22 пациентов удалось достигнуть ремиссии. Отмечена наибольшая эффективность вальпроата – в монотерапии и комбинации [5].

Выводы. В наблюдаемой нами группе из 4 пациентов во всех случаях была выявлена гетерозиготная делеция гена *ZEB2 de novo*. Эпилепсия отмечается у всех пациентов. Средний возраст дебюта – 13 мес. Характер приступов в нашей группе у всех пациентов был идентичным (фокальные моторные приступы, атипичные абсансы). Не отмечено случаев развития тонико-клонических приступов и эпилептического статуса. Анализ ЭЭГ показал, что уровень развития был более высоким у пациента с менее выраженным индексом эпилептиформной активности на ЭЭГ, и наоборот, у пациента с наиболее выраженной задержкой развития отмечался высокий индекс эпилептиформной активности во сне. Наши данные свидетельствуют о наличии комбинированного и системного нарушения когнитивных функций, поведения и моторики у обследованных пациентов – энцефалопатии развития в сочетании с эпилептической энцефалопатией.

Эпилептиформная активность у наших пациентов с СМВ в ряде случаев имела характер доброкачественных эпилептиформных паттернов детства (ДЭПД) (см. рис. 5). Данная активность встречается у здоровых детей школьного возраста, при большом количестве заболеваний центральной нервной системы, а также при различных генетических синдромах, как в сочетании с эпилептическими приступами, так и без них. Мы

Таблица 4. Особенности течения эпилепсии у 4 пациентов с синдромом Мовата–Вильсон, наблюдающихся в Институте детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки

Table 4. Characteristics of epilepsy in 4 patients with Mowat–Wilson syndrome treated at Sv. Luka's Institute of Neurology and Epilepsy

Показатель Parameter	Проявление Manifestation	Частота, % Frequency, %
Электроэнцефало- грамма Electroencephalography	Замедление биоэлектрической активности (ниже возрастной нормы) Slowing of bioelectric activity (below the age norm)	75
	Региональная эпилептиформная активность в структуре регионального замедления в правом и левом теменно-затылочно-задневисочных отделах Regional epileptiform activity within regional slowing in the right and left parietal-occipital-posterior-temporal areas	25
	Мультирегиональная эпилептиформная активность с акцентом в лобных отделах (что сочеталось с изменениями по данным магнитно-резонансной томографии: фокальная кортикальная дисплазия в 1 случае и агенезия мозолистого тела в 1 случае) Multi-regional epileptiform activity with a focus in the frontal areas (which matched findings of magnetic resonance imaging: focal cortical dysplasia in 1 case and agenesis of the corpus callosum in 1 case)	50
	Продолженное региональное замедление в правой теменно-затылочной области, биокципитально Continuous regional slowing in the right parietooccipital area (bioccipital)	25
Эпилептические приступы Epileptic seizures	Наличие Presence	100
	Фокальные моторные во время ночного сна Focal motor seizures during night sleep	100
	С фебрильной провокацией Febrile seizures	50
Эффективная терапия (эффективность 50 % и более; другие препараты не применялись) Effective therapy (≥50 % effectiveness; no other drugs have been used)	Леветирацетам Levetiracetam	100
	Топирамат Topiramate	50
	Вальпроевая кислота Valproic acid	50

Таблица 5. Электроэнцефалографическая характеристика пациентов

Table 5. Electroencephalographic characteristics of patients

Пациент Patient	Возраст проведения электроэнцефалографии Age at electroencephalography	Фон Background	Периодическое региональное замедление Periodic regional slowing	Эпилептиформная активность Epileptiform activity	Индекс Index
1	2 года 2 years	Норма, дизритмична, с эпизодами замедления Normal, dysrhythmic, with episodes of slowing	POTsin POTdex БиPOT BiPOT БиFCT BiFCT	CPOdex БиCPO BiCPO	Единичные Rare
	2 года 4 мес 2 years 4 months	Норма, дизритмична Normal, dysrhythmic	FCsin CPOtsin CPOtdex	CPOdex CPOsin БиCPO BiCPO	Низкий Low

Окончание табл. 5
End of table 5

Пациент Patient	Возраст проведения электроэнце- фалографии Age at electroencepha- lography	Фон Background	Периодичес- кое регио- нальное замедление Periodic regional slowing	Эпилептиформная активность Epileptiform activity	Индекс Index
2	4 года 4 years	Замедление Slowing	FTdex FCsin БиF BiF БиОПТ BiOPT	FCsin POTsin FCdex CPdex ОТРdex БиОПТ BiOPT	—
	7 лет 7 years	Норма, дизритмична Normal, dysrhythmic	PTOsin CPsin FCsin FCdex	OPsin CPsin FCsin FCdex Odex БиО BiO	—
	9 лет 9 years	Замедление, дизритмична Slowing, dysrhythmic	FCsim CPsin FCdex CPdex БиFCT BiFCT	Csin (доминирует) Csin (predominates) PCsin Fsin CPdex Fdex Odex БиFCPT BiCPT Диф Dif	30–40
3	—	Норма Normal	—	Fsin БиF BiF	30
4	1 год 3 мес 1 year 3 months	Норма Normal	POdex OTsin БиО BiO	—	—
	2 года 5 мес 2 years 5 months	Норма Normal	Fdex Fsin	Fdex Cdex Fsin Csin БиF BiF БиО BiO Диф Dif	—
	2 года 11 мес 2 years 11 months	Норма Normal	Tsin	Fdex БиCP BiCP	—
	3 года 11 мес 3 years 11 months	Норма, дизритмична Normal, dysrhythmic	Нет None	Нет None	—

Примечание. Sin БиПОТ — бипарието-окипито-темпорально; Dex БиFCT — бифронтно-центро-темпорально; F — лобная область; БиCPO — бицентро-парието-окипитально; FC — лобно-центральный фронт; Диф — диффузные разряды; FT — лобно-височная область; C — центральная область; CP — центрально-теменная область; CPOT — центрально-теменно-затылочная область; O — затылочная область; OP — затылочно-теменная область; PO — теменно-затылочная область; OT — затылочно-височная область; POT — теменно-затылочно-височная область; CPO — центрально-теменно-затылочная область; PTO — теменно-височно-затылочная область; T — височная область.
Note. Sin BiPOT — biparieto-occipito-temporal; Dex BiFCT — bifronto-centro-temporal; F — frontal area; BiCPO — bicentro-parieto-occipital; FC — frontocentral area; Dif — diffuse discharges; FT — frontotemporal area; C — central area; CP — centroparietal area; CPOT — central-parietal-occipital-temporal area; O — occipital area; OP — occipitoparietal area; PO — parietooccipital area; OT — occipitotemporal area; POT — parietal-occipital-temporal area; CPO — central-parietal-occipital area; PTO — parietal-temporal-occipital; T — temporal area.



Рис. 4. Пациент 1, возраст — 2 года. Электроэнцефалограмма, бодрствование: основная активность по частотным характеристикам соответствует возрасту; на этом фоне регистрируется диффузная вспышка дельта-волн с включением билатерально-асинхронного диффузного разряда спайков, комплексов пик—волна с акцентом в лобных и центрально-теменных отделах

Fig. 4. Patient 1 (2 years old). Electroencephalogram during wakefulness: main activity is normal for this age in terms of its frequency. There is a diffuse burst of delta waves with a bilateral asynchronous diffuse discharge of spikes, peak-and-wave complexes primarily originating from the frontal and centroparietal areas

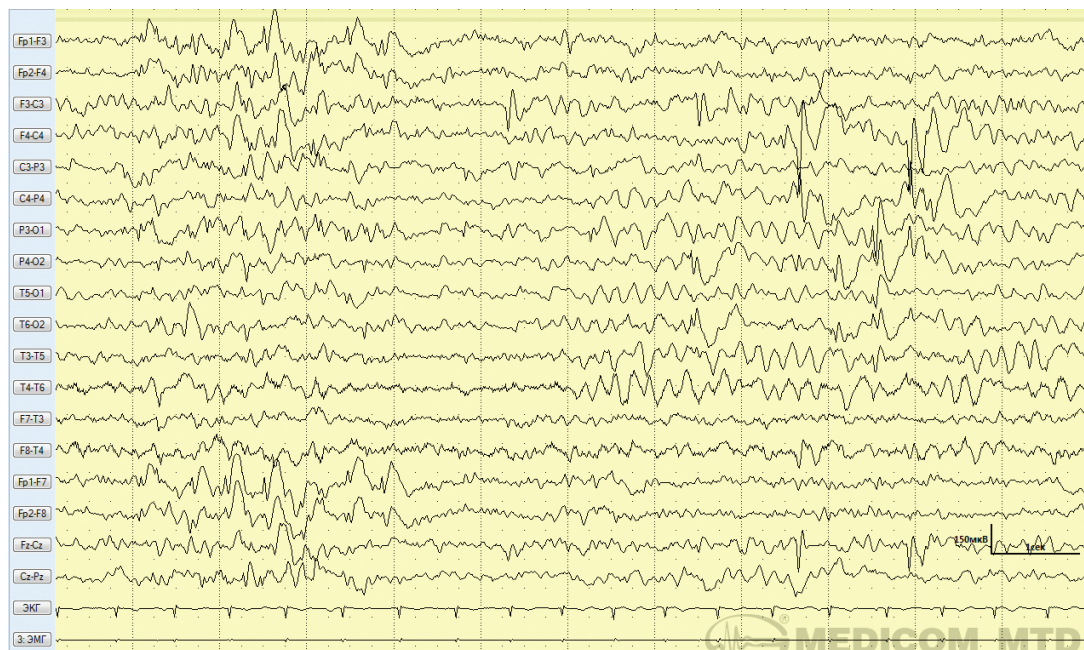


Рис. 5. Пациент 2, возраст — 9 лет. Электроэнцефалограмма: замедление основной активности до 5 Гц; регистрируется мультирегиональная эпилептиформная активность с преобладанием ритмичных бифронтальных разрядов. Эпилептиформная активность в центральных отделах соответствует доброкачественным эпилептиформным паттернам детства

Fig. 5. Patient 2 (9 years old). Electroencephalogram: slowing of the main activity to 5 Hz; multi-regional epileptiform activity with predominance of rhythmic bifrontal discharges. Epileptiform activity in the central areas represented by benign epileptiform discharges of childhood

предполагаем, что в данном случае наличие ДЭПД являются отражением теории Н. Doose о незрелом мозге. И факт появления ДЭПД на ЭЭГ у пациентов с СМВ

может указывать на возможность достижения ремиссии в дальнейшем, а также помогает в выборе антиэпилептических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Adam M.P., Conta J., Bean L.J.H. Mowat–Wilson Syndrome. In: GeneReviews®. Seattle: University of Washington, 1993–2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1412/>.
- Adam M.P., Schelley S., Gallagher R. et al. Clinical features and management issues in Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2006;140:2730–41. DOI: 10.1002/ajmg.a.31530.
- Bonanni P., Negrin S., Volzone A. et al. Electrical status epilepticus during sleep in Mowat–Wilson syndrome. *Brain Dev* 2017;39:727–34. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.04.013.
- Bonnard A., Zeidan S., Degas V. et al. Outcomes of Hirschsprung's disease associated with Mowat–Wilson syndrome. *J Pediatr Surg* 2009;44:587–91. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.10.066.
- Cordelli D.M., Garavelli L., Savasta S. et al. Epilepsy in Mowat–Wilson syndrome: delineation of the electroclinical phenotype. *Am J Med Genet A* 2013;161A:273–84.
- Cui S., Erlichman J., Russo P. et al. Intrahepatic biliary anomalies in a patient with Mowat–Wilson syndrome uncover a role for the zinc finger homeobox gene *ZFHX1B* in vertebrate biliary development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:339–44.
- Dastot-Le Moal F., Wilson M., Mowat D. et al. *ZFHX1B* mutations in patients with Mowat–Wilson syndrome. *Hum Mutat* 2007;28:313–21.
- Deshmukh A.S., Kelkar K.V., Khedkar S.M. et al. Anaesthetic management of Mowat–Wilson syndrome. *Indian J Anaesth* 2016;60:292–4. DOI: 10.4103/0019-5049.179472.
- Evans E., Einfeld S., Mowat D. et al. The behavioral phenotype of Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:358–66.
- Evans E., Mowat D., Wilson M., Einfeld S. Sleep disturbance in Mowat–Wilson syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;170:654–60.
- Garavelli L., Ivanovski I., Caraffi S.G. et al. Neuroimaging findings in Mowat–Wilson syndrome: a study of 54 patients. *Genet Med* 2017;19:691–700. DOI: 10.1038/gim.2016.176.
- Garavelli L., Zollino M., Mainardi P.C. et al. Mowat–Wilson syndrome: facial phenotype changing with age: study of 19 Italian patients and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009;149A:417–26.
- Mowat–Wilson Syndrome. Available at: <https://rare diseases.info.nih.gov/diseases/9673/mowat-wilson-syndrome>.
- Карл II — последний из Габсбургов, или Как кровосмешение привело к вырождению целой династии. Доступно по: <https://kulturologia.ru/blogs/181116/32289/>. [Charles II: the last of the Habsburgs. How incest led to the degeneration of an entire dynasty. Available at: <https://kulturologia.ru/blogs/181116/32289/>. (In Russ.)].
- Ivanovski I., Djuric O., Caraffi S.G. et al. Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat–Wilson syndrome and recommendations for care. *Genet Med* 2018;20:965–75.
- Mowat D.R., Croaker G.D., Cass D.T. et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22–q23. *J Med Genet* 1998;35:617–23.
- Mowat D.R., Wilson M.J. Mowat–Wilson syndrome. In: *Management of Genetic Syndromes*. New York: John Wiley and Sons, 2010. Pp. 517–529.
- Mowat D.R., Wilson M.J., Goossens M. Mowat–Wilson syndrome. *J Med Genet* 2003;40:305–10.
- Niemczyk J., Einfeld S., Mowat D. et al. Incontinence and psychological symptoms in individuals with Mowat–Wilson Syndrome. *Res Dev Disabil* 2017;62:230–7.
- Rogac M., Kitanovski L., Writzl K. Co-occurrence of rhabdomyosarcoma and Mowat–Wilson syndrome: is there a connection? *Clin Dysmorphol* 2017;26:185–6.
- Smigiel R., Szafranska A., Czyzewska M. et al. Severe clinical course of Hirschsprung disease in a Mowat–Wilson syndrome patient. *J Appl Genet* 2010;51:111–3.
- Valera E.T., Ferrza S.T., Brascresco M.S. et al. Mowat–Wilson syndrome: the first report of an association with central nervous system tumors. *Childs Nerv Syst* 2013;29:2151–5.
- Wenger T.L., Harr M., Ricciardi S. et al. CHARGE-like presentation, craniosynostosis and mild Mowat–Wilson syndrome diagnosed by recognition of the distinctive facial gestalt in a cohort of 28 new cases. *Am J Med Genet A* 2014;164A:2557–66. DOI: 10.1002/ajmg.a.36696.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.09.2021. **Принята к публикации:** 10.10.2021.
Article submitted: 07.09.2021. **Accepted for publication:** 10.10.2021.

Особенности диагностики и лечения пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-МОГ

В.Е. Авдеева, А.С. Котов

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

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

Введение. По мере увеличения количества знаний о рассеянном склерозе возрастает интерес и к другим формам демиелинизирующих заболеваний, среди которых можно выделить расстройства из спектра оптиконевромиелита и синдром анти-МОГ (миелин-олигодендроцитарный гликопротеин).

Цель исследования – повышение эффективности диагностики и лечения, оценка отдаленного исхода у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-МОГ.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 14 пациентов детского, подросткового, взрослого и пожилого возрастов (9 – женского, 5 – мужского пола). Длительность катамнестического наблюдения составляла от 1 до 6 лет.

Результаты и обсуждение. У 5 пациентов были обнаружены антитела к AQP-4, у 9 – антитела к МОГ. У 89 % пациентов с синдромом анти-МОГ уровень антител к МОГ, определяемых методом ELISA Sandwich-type, был меньше 50 пг/мл, поэтому нельзя исключить рассеянный склероз (учитывая 2-й тип синтеза олигоклональных антител у 3 пациентов). Для уточнения диагноза во всех этих случаях показано исследование уровня антител к МОГ более специфичным методом клеточной антиген-презентации.

На основании анализа данной группы пациентов можно предположить, что чем младше был пациент, чем раньше установлен диагноз и началось лечение, тем благоприятнее был исход. При AQP-4-положительном оптиконевромиелите более благоприятным был прогноз у пациентов, у которых заболевание дебютировало с оптического неврита. У пациентов с синдромом анти-МОГ более благоприятным был прогноз, если заболевание дебютировало с супратенториального поражения головного мозга, и менее благоприятным – при обнаружении олигоклональных IgG 2-го типа синтеза. Пол не оказывал влияния на исход заболевания.

Выводы. Дифференциальная диагностика данных заболеваний по клиническим данным практически невозможна. Исследование проводилось на небольшой группе, поэтому сложно экстраполировать результаты на популяцию пациентов с заболеваниями спектра оптиконевромиелита. При лечении практически у всех пациентов наблюдается положительная динамика при применении глюкокортикостероидов, препаратов человеческого иммуноглобулина. Плазмаферез не давал эффекта у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а при синдроме анти-МОГ эффект отмечался лишь у некоторых пациентов. Цитостатическая терапия была эффективна у 2 пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а В-деплеционная терапия – у пациентов с синдромом анти-МОГ. Препараты интерферона не давали положительного эффекта.

Ключевые слова: анти-МОГ, миелин-олигодендроцитарный гликопротеин, AQP-4, аквапорин 4, заболевания спектра оптиконевромиелита, оптический неврит, миелит, острый рассеянный энцефаломиелит

Для цитирования: Авдеева В.Е., Котов А.С. Особенности диагностики и лечения пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-МОГ. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):21–33. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-21-33.

Features of the diagnosis and treatment of patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica and MOG antibody disease

V.E. Avdeeva, A.S. Kotov

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

Contacts: Varvara Evgenyevna Avdeeva varvara-kitaeva@mail.ru

Background. As the amount of knowledge about multiple sclerosis increases, there is an interest in other forms of demyelinating diseases, among which neuromyelitis optica spectrum disorder and MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) antibody disease can be distinguished.

Objective: to improve the efficiency of diagnosis and treatment, to assess the long-term outcome in patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica and MOG antibody disease.

Materials and methods. The study included 14 patients: children, adolescents, adults, and elderly (9 – female, 5 – male). The duration of catamnesis ranged from 1 year to 6 years.

Results and discussion. Antibodies to AQP-4 were found in 5 patients, antibodies to MOG were found in 9 patients. 89 % of patients with MOG antibody disease had the number of antibodies to MOG less than 50 pg/ml, determined by the Sandwich-type ELISA method; therefore, multiple sclerosis cannot be excluded (considering the oligoclonal IgG type 2 in three patients). To clarify the diagnosis, antibodies to MOG must be tested by more specific method of live cell-based assay in these patients.

Based on this group of patients, it can be assumed that the younger the patient was, the earlier the diagnosis was made and treatment started, the better was prognosis. The prognosis was more favorable in patients with AQP-4-positive neuromyelitis in whom the disease debuted with optic neuritis. Patients with MOG antibody disease had a more favorable prognosis if the disease debuted with a supratentorial brain lesion; less favorable – when oligoclonal IgG type 2 was detected. Gender had no influence on the outcome of the disease.

Conclusion. Differential diagnosis of this diseases based on clinical data is practically impossible. The study was carried out in a small group, so it is difficult to translate the results to the population of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. During treatment, almost all patients show positive dynamics when using glucocorticosteroids, human immunoglobulin preparations. Plasmapheresis was ineffective in patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica, in some patients with MOG antibody disease the positive effect was observed. Cytostatic therapy was effective in patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica. B cell depletion therapy with rituximab was effective in patients with MOG antibody disease. Interferon preparations did not give a positive effect.

Key words: anti-MOG, myelin-oligodendrocytic glycoprotein, AQP-4, aquaporin 4, neuromyelitis optic spectrum diseases, optic neuritis, myelitis, acute disseminated encephalomyelitis

For citation: Avdeeva V.E., Kotov A.S. Features of the diagnosis and treatment of patients with AQP-4-positive neuromyelitis optica and MOG antibody disease. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):21–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-21-33.

Введение

По мере увеличения количества знаний о рассеянном склерозе в научном сообществе возрастает интерес и к другим формам демиелинизирующих заболеваний, среди которых можно выделить расстройства из спектра оптиконевромиелита (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) и синдром анти-MOG (миелин-олигодендроцитарный гликопротеин).

Положительный к аквапорино 4 (aquaporin 4, AQP-4) оптиконевромиелит, представляющий собой «ядро» NMOSD, — демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с одновременным или последовательным развитием неврита зрительных нервов и обширного поперечного миелита, при котором антитела повреждают AQP-4 с помощью системы комплемента в ЦНС.

Синдром анти-MOG — демиелинизирующее заболевание, при котором образованные антитела к MOG запускают реакцию разрушения миелина в ЦНС. Данный гликопротеин располагается на поверхности миелиновой оболочки, что делает его более уязвимым для иммунной системы. Клинически синдром анти-MOG — совокупность заболеваний, включающих острый рассеянный энцефаломиелит, оптический неврит, миелит, оптиконевромиелит, аутоиммунный энцефалит [2].

Последние исследования показали, что сосуществование MOG-антител и AQP-4-антител не обнаруживается или обнаруживается только в очень немногих случаях [3].

Целью нашего исследования были повышение эффективности диагностики и лечения, оценка отдаленного исхода у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и синдромом анти-MOG.

Материалы и методы

В исследование было включено 14 пациентов детского, подросткового, взрослого и пожилого возраста, 9 из которых были женского пола, 5 — мужского. Длительность катamnестического наблюдения составляла от 1 до 6 лет.

У всех пациентов был собран анамнез, проведены клинический и неврологический осмотры. Также проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга, осмотр глазного дна, оптическая когерентная томография. Некоторым пациентам были выполнены исследование вызванных потенциалов и электронейромиография, электроэнцефалография или видеоэлектроэнцефалографический мониторинг (при эпилептических приступах). Помимо общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, анализа ликвора, проводились исследования сыворотки крови на антитела к AQP-4 и MOG.

Для выявления структурных поражений головного мозга использовался магнитно-резонансный томограф со сверхпроводящим магнитом “Achieva 3.0 T” с напряженностью магнитного поля 3 Т и шагом сканирования 3–5 мм (регистрационное удостоверение № 2004/708, сертификат соответствия № РОСС NLCH01. В84154 (Philips Medical System Nederland B.V., Нидерланды)).

Исследование сыворотки крови на антитела к AQP-4 проводилось в лабораториях: ФГБНУ «Научный центр неврологии» — твердофазным иммуноферментным методом (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) Sandwich-type с набором реагентов AQP-4-IgG фирмы Biovendor; «ИНВИТРО» — с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с трансфектированными AQP-4 и нетрансфектированными клетками (EU 90) в качестве стандартного субстрата.

Исследование сыворотки крови на антитела к МОГ проводилось в ФГБНУ «Научный центр неврологии» методом ELISA Sandwich-type с использованием набора реагентов Cloud-Clone Corp. (США).

Исследование олигоклональных IgG в ликворе и сыворотке крови с помощью изоэлектрофокусирующего

электрофореза с иммуноблоттингом иммуноглобулинов в параллельных пробах цереброспинальной жидкости и сыворотки крови проводилось в лаборатории «ИНВИТРО».

Остальные лабораторные анализы проводились в сертифицированной лаборатории МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Установление диагноза AQP-4-положительного оптиконевромиелита проводилось согласно клиническим рекомендациям от 2015 г. [13], установление диагноза синдрома анти-МОГ — согласно диагностическим критериям от 2018 г. [4].

Результаты

Из 14 пациентов, которые вошли в исследование, у 5 были обнаружены антитела к AQP-4 и имелась клиника AQP-4-положительного оптиконевромиелита, у 9 — антитела к МОГ и клиника синдрома анти-МОГ.

Основные клинические проявления данных демиелинизирующих заболеваний представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у 3 из 9 пациентов с синдромом анти-МОГ был выявлен 2-й тип синтеза олигоклональных антител. Уровень антител к МОГ, определяемый

Таблица 1. Основные данные анамнеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и исхода заболевания, n

Table 1. Main clinical and demographic characteristics of patients, their diagnosis, treatment, and outcomes, n

Признак Parameter	Анти-AQP-4 (n = 5) Anti-AQP4 (n = 5)	Анти-МОГ (n = 9) Anti-MOG (n = 9)
Общие данные General data		
Пол, муж/жен Gender, male/female	1/4	4/5
Дебют заболевания в возрасте до 18 лет/19–30/старше 30 лет Age at disease onset: < 18 years/19–30 years/>30 years	2/2/1	7/1/1
Отягощенный неврологический анамнез Concomitant neurological diseases	2	1
Дебют заболевания Disease onset		
Дебют с оптического неврита Onset with optic neuritis	1	3
Дебют с миелита Onset with myelitis	1	3
Другие проявления в дебюте Other manifestations at onset	4	4
Дифференциальная диагностика Differential diagnosis		
Определение типа синтеза олигоклональных антител Type of synthesis of oligoclonal antibodies	1	6
Второй тип синтеза олигоклональных антител Second type of synthesis of oligoclonal antibodies	0	3

Окончание табл. 1
End of table 1

Признак Parameter	Анти-AQP-4 (n = 5) Anti-AQP4 (n = 5)	Анти-МОГ (n = 9) Anti-MOG (n = 9)
Клинические проявления Clinical manifestations		
Оптический неврит одно-/двусторонний Uni/bilateral optic neuritis	0/3	3/1
Миелит Myelitis	5	5
Эпилептические приступы Epileptic seizures	0	3
Множественные супратенториальные очаги по данным магнитно-резонансной томографии Multiple supratentorial lesions according to magnetic resonance imaging	2	8
Единственная атака/множественные обострения или прогрессирующее течение Single seizure/multiple exacerbations or progressive course	0/5	1/8
Лечение Treatment		
Пульс-терапия метилпреднизолоном Methylprednisolone pulse therapy	5	8
Преднизолон или метилпреднизолон перорально Oral prednisone or methylprednisolone	4	6
Иммуноглобулин человеческий нормальный Normal human immunoglobulin	2	3
Плазмаферез Plasmapheresis	2	2
В-деплеционная терапия B cell depletion therapy	2	3
Другая иммуносупрессивная терапия (азатиоприн*, митоксантрон*) Other immunosuppressive therapy (azathioprine*, mitoxantrone*)	3	1
Препараты интерферона бета Interferon-beta	1	2
Исход на момент исследования Outcome upon study completion		
Отсутствие новых клинических и радиологических симптомов в течение года и более до момента окончания исследования/клинические и/или радиологические признаки прогрессирования заболевания No new clinical and radiological symptoms during a year or more before study completion/clinical and/or radiological signs of disease progression	1/4	4/5
Резидуальный неврологический дефицит нет/есть Residual neurological deficit no/yes	1/4	3/6

*Off-label терапия заболеваний спектра оптиконевромиелита.

*Off-label therapy for neuromyelitis optica spectrum disorders.

методом иммуноферментного анализа, в сыворотке крови у данных пациентов составлял от 15,3 до 34 пг/мл (при норме до 15 пг/мл), что является невысоким отклонением от нормы. Соответствующие данные

не могут быть убедительным доказательством наличия синдрома анти-МОГ и не исключают рассеянный склероз у данных пациентов. Также эти данные свидетельствуют о сложности в определении необходимого

уровня антител к МОГ, определяемых методом иммуноферментного анализа, в сыворотке крови для постановки диагноза синдрома анти-МОГ.

Среди 5 пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом преобладали женщины ($n = 4$ (80 %)), при синдроме анти-МОГ соотношение полов было примерно одинаковым: 5 женщин (55 %) и 4 мужчины (45 %). Дебют заболевания возможен в любом возрасте, однако мы выявили только 1 случай дебюта AQP-4-положительного оптиконевромиелита в пожилом возрасте (в 66 лет, дебют произошел на фоне нейросифилиса). Помимо данной пациентки, отягощенный неврологический анамнез был еще у 2 пациенток (серозный менингит в анамнезе у пациентки с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, синдром CADASIL у пациентки с синдромом анти-МОГ). Некоторые пациенты болели острой респираторной вирусной инфекцией во время дебюта заболевания, однако в большинстве случаев демиелинизирующее заболевание дебютировало на фоне полного здоровья.

В нашем исследовании при AQP-4-положительном оптиконевромиелите заболевание в 60 % случаев, а при синдроме анти-МОГ — в 40 % случаев дебютировало не с оптического неврита или миелита, а с поражения лучистого венца или ствола мозга (при AQP-4-положительном оптиконевромиелите у 3 пациентов отмечались глазодвигательные нарушения, у 2 — атаксия; при синдроме анти-МОГ у 3 пациентов отмечался гемипарез, у 3 — корково-ядерное поражение черепно-мозговых нервов, у 2 — гемигипестезия, у 1 — головная боль). Это делает клиническую диагностику данных заболеваний на ранних этапах затруднительной, поскольку наиболее патогномичные синдромы у многих пациентов развиваются позже. При AQP-4-положительном оптиконевромиелите дебют с одностороннего оптического неврита (и глазодвигательных нарушений на том же глазу) происходил в 20 % случаев, а при синдроме анти-МОГ

дебют с одностороннего оптического неврита отмечался в 22 % случаев. Необходимо отметить, что у 1 пациента с синдромом анти-МОГ заболевание дебютировало с двустороннего оптического неврита и одновременно миелита шейного и грудного отделов, поэтому можно сделать вывод, что если в дебюте у пациента оптический неврит сразу двусторонний, а не односторонний, это означает более тяжелое начало с возможным одновременным поражением других отделов ЦНС. AQP-4-положительный оптиконевромиелит дебютировал с продольного обширного поперечного миелита (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM) шейного и грудного отделов в 20 % случаев, а синдром анти-МОГ дебютировал с LETM шейного и грудного отделов или миелита шейного отдела в 22 % случаев. Таким образом, частота дебюта данных заболеваний с оптического неврита или миелита шейного и грудного отделов одинакова, что вызывает трудности в клинической дифференциальной диагностике. Это свидетельствует о необходимости исследования у всех пациентов уровня антител к AQP-4 и МОГ, олигоклональных антител.

Исследование сыворотки крови на антитела к AQP-4 и к МОГ продемонстрировало следующие результаты (табл. 2).

Исследование ликвора на тип синтеза олигоклональных антител проводилось 1 пациенту с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и 6 пациентам с синдромом анти-МОГ. Патологический 2-й тип синтеза олигоклональных антител (характерный для рассеянного склероза) был выявлен у 3 пациентов с синдромом анти-МОГ (2 женщины, 1 мужчина).

Спустя 3 мес — 5 лет от дебюта заболевания LETM развивался у 100 % пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и захватывал шейный и грудной отделы спинного мозга, что соответствует данным литературы. При синдроме анти-МОГ миелит на момент подведения итогов исследования развивался

Таблица 2. Исследование сыворотки крови пациентов на антитела к AQP-4 и МОГ

Table 2. Identification of anti-AQP4 and anti-MOG antibodies in patients' serum

Исследование сыворотки крови на антитела к AQP-4 Identification of anti-AQP4 antibodies in serum	Пациенты с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, n Patients with AQP4-positive neuromyelitis optica, n	Исследование сыворотки крови на антитела к МОГ Identification of anti-MOG antibodies	Пациенты с синдромом анти-МОГ, n Patients with anti-MOG syndrome, n
Титр антител >1:10 Antibody titer >1:10	3	Уровень антител 15–50 пг/мл Antibody level 15–50 pg/mL	8
Уровень антител 3 ед/мл Antibody level 3 U/L	2	Уровень антител >50 пг/мл Antibody level >50 pg/mL	1

Примечание. МОГ — миелин-олигодендроцитарный гликопротеин.

Note. MOG — myelin oligodendrocyte glycoprotein.

у 78 % пациентов, причем в большинстве случаев также диагностирован LETM шейного и/или грудного отделов спинного мозга, что еще более затрудняет дифференциальную диагностику с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом.

Оптический неврит был выявлен лишь у 60 % пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, причем он мог сначала быть односторонним, но в итоге в 100 % случаев становился двусторонним. В этом состояло отличие от синдрома анти-МОГ, при котором оптический неврит, развившийся у 44 % пациентов, в 3/4 случаев был односторонним и никогда не переходил в двусторонний.

Эпилептические приступы отмечались у 1/3 пациентов с синдромом анти-МОГ (во всех случаях — у лиц женского пола), по поводу чего проводилась антиэпилептическая терапия.

Супратенториальное поражение головного мозга (лучистый венец) по данным МРТ и соответствующих клинических проявлений было выявлено у 89 % пациентов с анти-МОГ и у 40 % больных с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом.

Инфратенториальное поражение головного мозга (продолговатый мозг, мост, средний мозг, мозжечок, ножки мозжечка) с соответствующей клиникой формировалось у 44 % пациентов с синдромом анти-МОГ и у 40 % пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом.

Монофазное течение заболевания было отмечено только у 1 пациента с синдромом анти-МОГ (в виде острого рассеянного энцефаломиелита), а при AQP-4-положительном оптиконевромиелите таких пациентов не было, что соответствует данным большинства исследований. При AQP-4-положительном оптиконевромиелите ни один из пациентов не имел монофазного течения заболевания: у всех пациентов после дебюта наблюдалась ремиссия с полным регрессом клинических симптомов, однако затем происходил рецидив спустя 3 мес — 5 лет.

У ряда пациентов, включенных в наше исследование, терапия глюкокортикостероидами и человеческим иммуноглобулином была эффективна как при AQP-4-положительном оптиконевромиелите, так и при синдроме анти-МОГ.

В-деплеционная терапия проводилась у нескольких пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и с синдромом анти-МОГ. Среди пациентов с синдромом анти-МОГ данную терапию получали 3 пациента. Так, у 2 пациенток (рис. 1) с синдромом анти-МОГ применение анти-В-клеточной терапии не давало клинического улучшения (включая эпилептические приступы), однако отмечались признаки незначительного прогрессирования процесса по данным МРТ.

У 1 пациента с синдромом анти-МОГ применение анти-В-клеточной терапии дало значительный положительный эффект с установлением ремиссии (рис. 2).

В-деплеционная терапия также проводилась у 2 пациенток при AQP-4-положительном оптиконевромиелите и не показала достаточной эффективности. Положительный эффект у одной из них был получен при применении глюкокортикостероидов, человеческого иммуноглобулина и цитостатиков (азатиоприна), однако клинические симптомы регрессировали не полностью (рис. 3).

У другой пациентки с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, у которой применение анти-В-клеточной терапии не давало эффекта, была достигнута стойкая ремиссия при применении митоксантрона с переходом на азатиоприн (рис. 4).

Применение препаратов интерферона бета не давало эффекта ни у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом (рис. 5), ни у пациентов с синдромом анти-МОГ.

Применение плазмафереза у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом не давало эффекта, а у некоторых пациентов с синдромом анти-МОГ он давал положительный эффект (см. рис. 2).

На момент завершения исследования среди пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом и с синдромом анти-МОГ соответственно наблюдались: полная клинико-нейровизуализационная ремиссия — у 1 и 4 пациентов, резидуальный неврологический дефицит — у 4 и 6 (причем у некоторых пациентов вплоть до потери способности к самообслуживанию и инвалидизации), прогрессирование заболевания, несмотря на лечение, — у 1 и 2 пациентов.

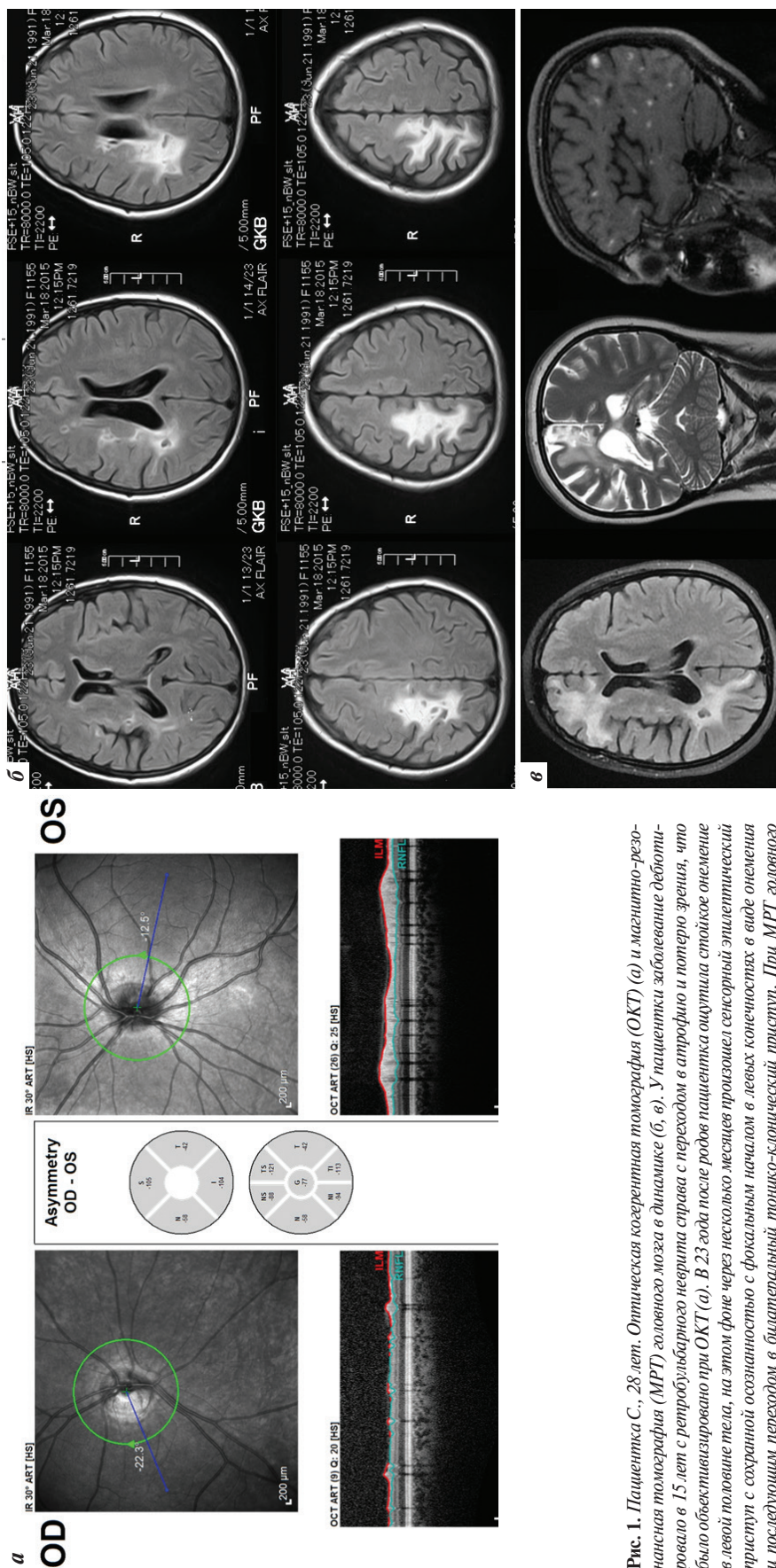


Рис. 1. Пациентка С., 28 лет. Оптическая когерентная томография (ОКТ) (а) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в динамике (б, в). У пациентки заболевание дебютировало в 15 лет с ретробульбарного неврита справа с переходом в атрофию и потерю зрения, что было объективизировано при ОКТ (а). В 23 года после родов пациентка ощутила стойкое онемение в левой половине тела, на этом фоне через несколько месяцев произошел сенсорный эпилептический приступ с сохранной осознанностью с фокальным началом в левых конечностях в виде онемения и последующим переходом в билатеральный тонико-клонический приступ. При МРТ головного мозга была обнаружена картина демиелинизирующего заболевания с кистозно-глиозными изменениями в правой гемисфере (б). Пациентке была назначена антиэпилептическая терапия, но приступы повторялись в виде нарастающей левосторонней спастической гемипареза, а также редких (1–2 раза в год) сенсорных эпилептических приступов с сохранной осознанностью с фокальным началом в левых конечностях и переходом в билатеральный тонико-клонический приступ. Подобное течение заболевания при синдроме анти-МОГ встречается крайне редко. Со временем появился очаг в правых отделах среднего мозга. Анализ на антитела к МОГ в сыворотке крови оказался положительным. Пациентка получила терапию глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном, преднизолоном) с положительной динамикой. Плазмаферез давал положительный эффект. Применялось лечение ритуксимабом 1000 мг внутривенно капельно: клинического ухудшения не было (включая эпилептические приступы), но были признаки незначительного прогрессирования процесса по данным МРТ. На момент исследования ремиссия у пациентки не была установлена. Срок катамнестического наблюдения составил 6 лет

Fig. 1. A 28-year-old female patient. Optical coherence tomography (OCT) (a) and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in dynamics (b, v). Disease onset at the age of 15 years: right-sided retrobulbar neuritis turning into atrophy and loss of vision visualized at OCT (a). At the age of 23, after giving birth, the patient felt persistent numbness in the left part of the body. A few months later, she had a sensory epileptic seizure with preserved awareness, which started locally in the left extremities (numbness) with subsequent transition to a bilateral tonic-clonic seizure. Brain MRI revealed demyelinating disease with cystic gliotic changes in the right hemisphere (b). The patient started to receive antiepileptic therapy, but seizures developed only when the pathological process was activated. Between the age of 23 and 27 years, she had negative dynamics both according to MRI scans (b) and clinical manifestations. The patient had increasing left-sided spastic hemiparesis and rare (1–2 times a year) sensory epileptic seizures with preserved awareness, focal onset in the left extremities, and transition to a bilateral tonic-clonic seizure. Such a disease pattern is very rare in patients with anti-MOG syndrome. After some time, the patient developed a lesion in the right midbrain. The patient was tested positive for anti-MOG antibodies. She started treatment with corticosteroids (pulse therapy with methylprednisolone, prednisolone) with positive dynamics. Plasmapheresis also gave a positive effect. The patient received rituximab at a dose of 1000 mg (intravenous drips); there was no clinical deterioration (including epileptic seizures), but there were some signs of disease progression according to MRI scans. At the moment of study completion, the patient had no remission. The follow-up time was 6 years

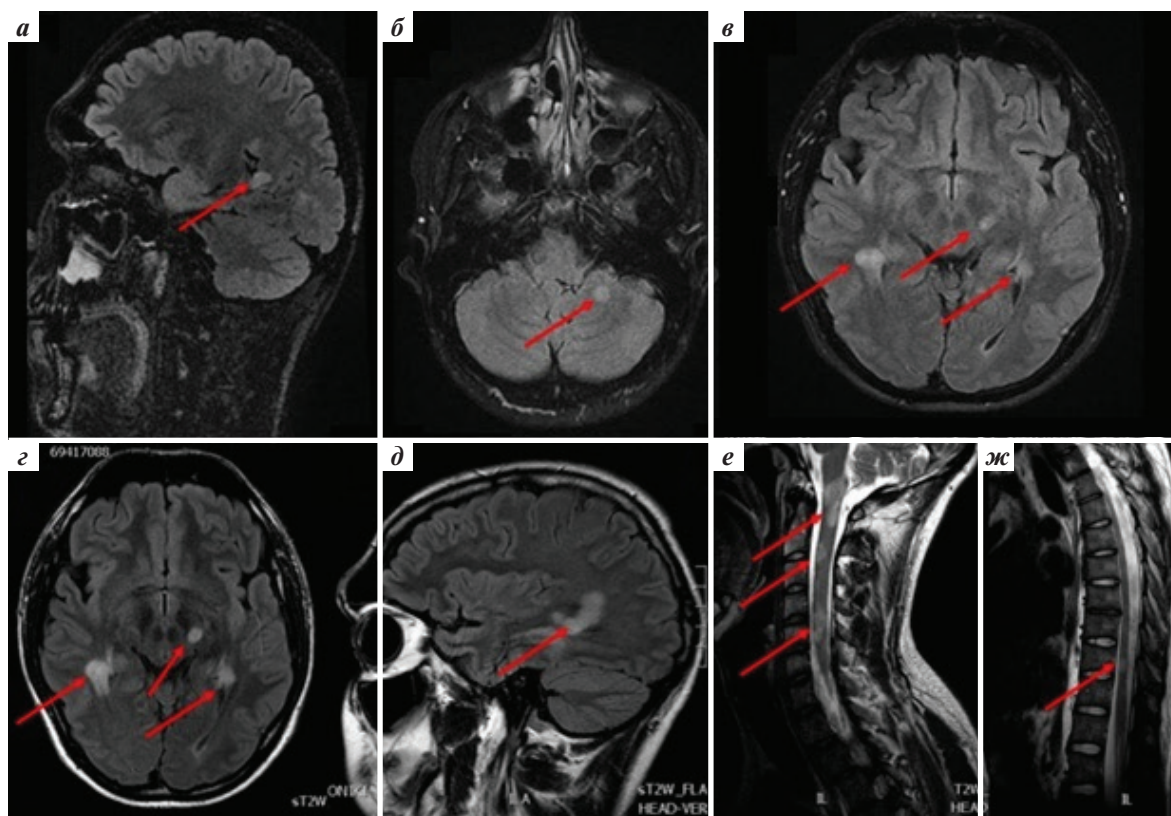


Рис. 2. Пациент А., 26 лет. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в динамике (а–в; через месяц – г, д), МРТ спинного мозга (е, ж). Дебют заболевания в 24 года: через 2 нед после острой респираторной вирусной инфекции почувствовал онемение (и в дальнейшем – слабость) в левых конечностях, затем онемение в правых конечностях, затем слабость в них, далее нарушились тазовые функции. При МРТ головного мозга были обнаружены свежие очаги поражения (а–в). При МРТ головного мозга через 1 мес размер очагов увеличился, они приобрели сливной характер (г, д). При МРТ спинного мозга были выявлены грубые очаги в стволе головного мозга, в шейном отделе спинного мозга (е, ж). В итоге у пациента сформировался продольный обширный поперечный миелит на уровне шейного отдела спинного мозга (С1–6). Был выявлен высокий титр антител к МОГ в сыворотке крови. Пациенту проводилось лечение глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном), иммуноглобулином человеческого нормальным с положительной динамикой. Применение плазмафереза не давало эффекта. После 2 курсов лечения ритуксимабом (2000 мг 1-й курс и 1000 мг 2-й курс) отмечается клиническая ремиссия в течение года, уровень антител к МОГ снизился с 91 до 5 пг/мл. Срок катамнестического наблюдения составил 3 года

Fig. 2. A 26-year-old male patient. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in dynamics (a–в; after a month: г, д); MRI of the spinal cord (е, ж). Disease onset at the age of 24 years: 2 weeks after acute respiratory viral infection, he felt numbness (and later weakness) in the left extremities, then numbness in the right extremities, then weakness in right extremities, then impairment of pelvic functions. Brain MRI demonstrated fresh lesions (a–в). MRI scans obtained one month later demonstrated that lesions had become larger and confluent (г, д). MRI of the spinal cord demonstrated extensive lesions in the brain stem and cervical spine (е, ж). Finally, the patient developed longitudinal extensive transverse myelitis at the level of cervical spine (C1–6). The patient was found to have high level of anti-MOG antibodies in his serum. He received treatment with corticosteroids (pulse therapy with methylprednisolone) and normal human immunoglobulin, which ensured positive dynamics. Plasmapheresis gave no effect. After two courses with rituximab (2000 mg during the first course and 1000 mg during the second course), he had clinical remission for a year; the level of anti-MOG antibodies decreased from 91 pg/mL to 5 pg/mL. The follow-up time was 3 years

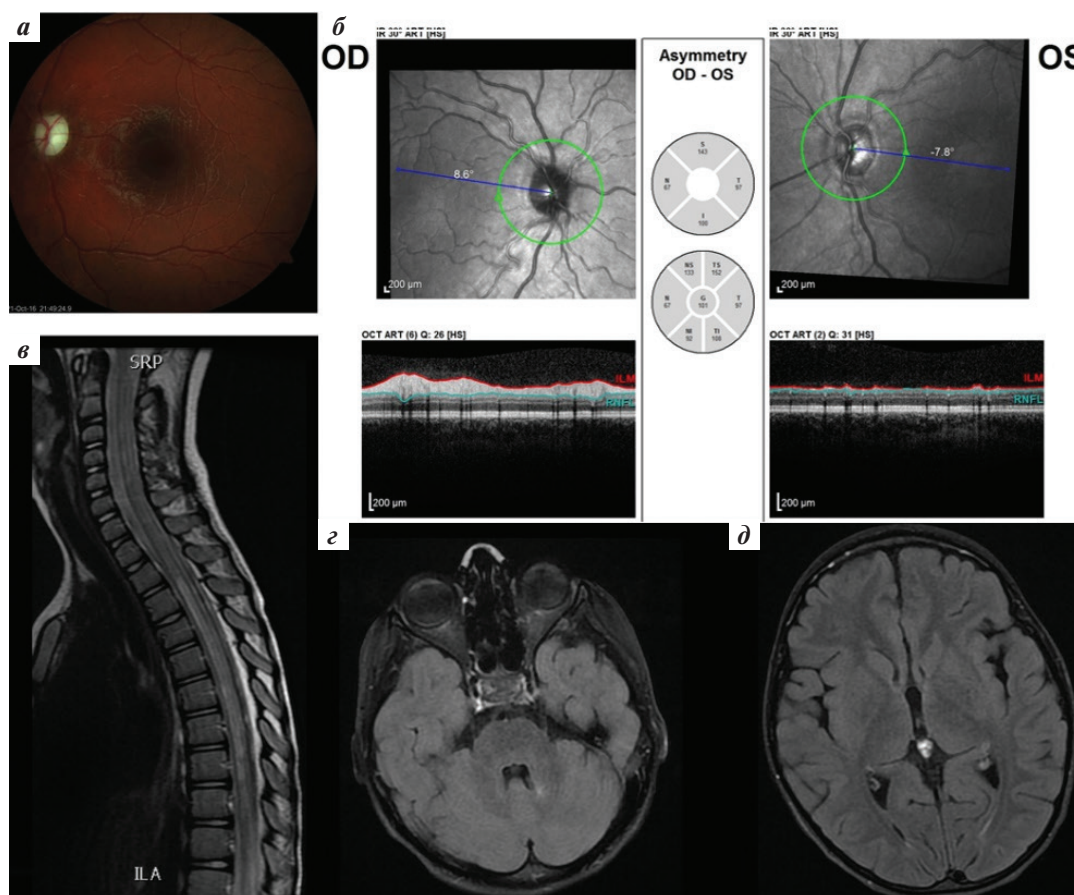


Рис. 3. Пациентка Е., 10 лет. Снимок глазного дна (а), оптическая когерентная томография (б), магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга (в), МРТ головного мозга (г, д). У пациентки в 3 года появилось сходящееся косоглазие, которое затем прошло. В 6 лет на фоне острой респираторной вирусной инфекции снова появилось сходящееся косоглазие, при этом добавились слабость в ногах, задержка стула и атрофия левого зрительного нерва, что было выявлено на снимке глазного дна (а) и при оптической когерентной томографии (б). В ликворе были эритроциты и небольшой лимфоцитарный цитоз. В крови отсутствовали CD19 лимфоциты, что свидетельствовало о наличии неуточненного иммунодефицита. В дальнейшем у нее развился правосторонний оптический неврит с переходом в атрофию правого зрительного нерва. Брюшные рефлексы отсутствовали. При МРТ был обнаружен протяженный очаг в спинном мозге (в) — продольный обширный поперечный миелит. В итоге у пациентки сформировался продольный обширный поперечный миелит на уровне сегментов спинного мозга C4–5, Th2–9. При МРТ головного мозга был выявлен очаг в средней мозжечковой ножке (д), а также нетипичный МР-сигнал от ткани эпифиза (е), который относится к циркум-вентрикулярным органам и иногда поражается при AQP-4-положительном оптиконевромиелите. Анализ на антитела к аквапору 4 оказался положительным. Проводилась терапия глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном, преднизолон per os), азатиоприном, иммуноглобулином человеческого нормальным с положительной динамикой: пациентка самостоятельно стоит, ходит с поддержкой, нарушения тазовых функций нет. Применение ритуксимаба не давало значительного эффекта. На момент исследования ремиссия не была установлена. Катамнестическое наблюдение составило 3 года

Fig. 3. A 10-year-old female patient. Fundus image (a), optical coherence tomography (b), magnetic resonance imaging (MRI) of the spinal cord (в), and MRI of the brain (г, д). The patient developed convergent strabismus at the age of 3 years, but later it disappeared. At the age of 6, she developed the second episode of convergent strabismus after acute respiratory viral infection; in addition to that, she had weakness in legs, constipation, and atrophy of the left optic nerve documented by fundus imaging (a) and optical coherence tomography (б). She was found to have erythrocytes and mild lymphocytic cytolysis in her cerebrospinal fluid. There were no CD19+ lymphocytes in her blood, suggesting some immunodeficiency. Later, she developed right-sided optic neuritis that turned into atrophy of the right optic nerve. She had no abdominal reflexes. MRI revealed an extensive lesion in the spinal cord (в): longitudinal extensive transverse myelitis. Finally, the patient developed longitudinal extensive transverse myelitis at the level of C4–5 and Th2–9. Brain MRI revealed a lesion in the middle cerebellar peduncle (д) and atypical MRI signal from the epiphysis (e), which belongs to circumventricular organs and is sometimes affected in AQP4-positive neuromyelitis optica. The patient was tested positive for anti-aquaporin antibodies. The patient received treatment with corticosteroids (pulse therapy methylprednisolone, oral prednisolone), azathioprine, normal human immunoglobulin with positive dynamics: she can stand and can walk with support; pelvic functions are normal. Rituximab did not give any significant effect. At the moment of study completion, the patient had no remission. The follow-up time was 3 years

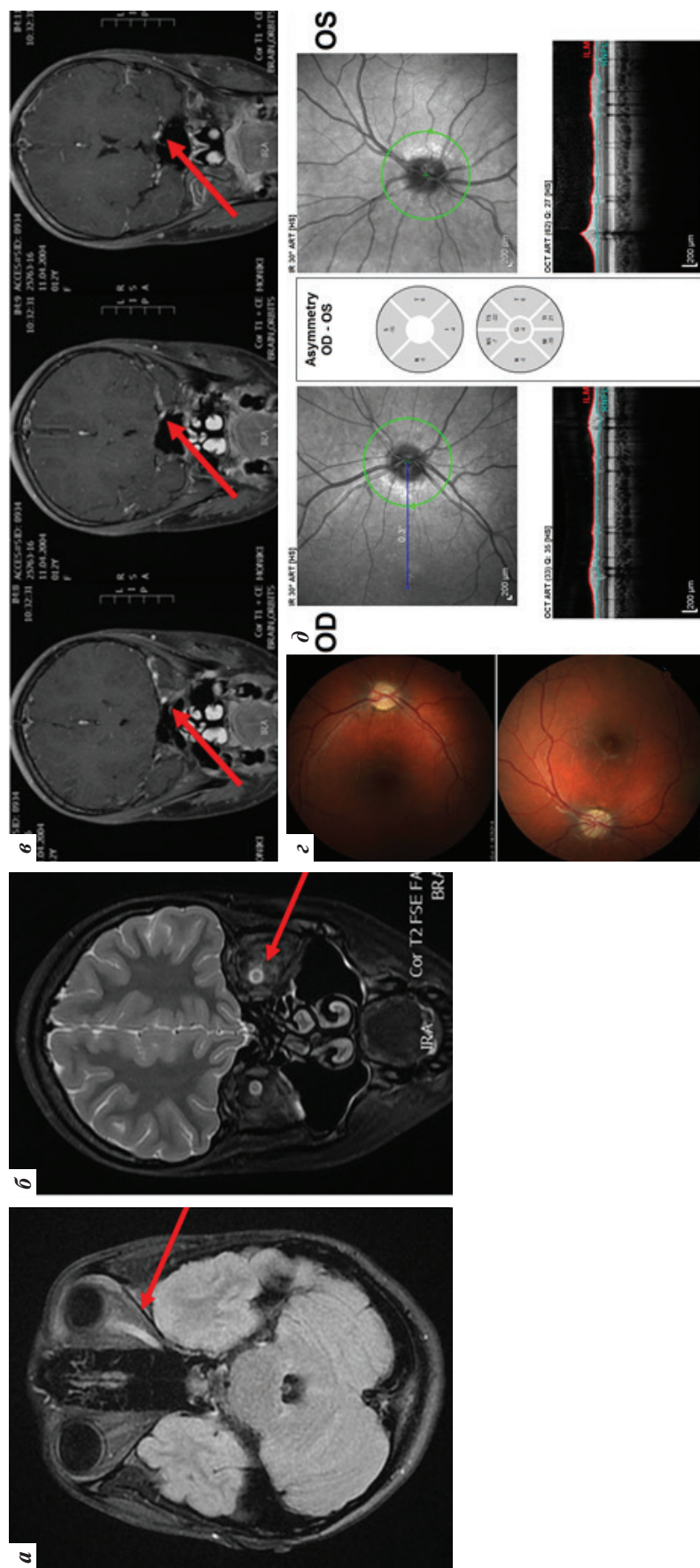


Рис. 4. Пациентка О., 16 лет. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: а — аксиальный срез, режим FLAIR; б — корональный срез, режим T2 с подавлением сигнала от жира; в — корональный срез, режим T1 с контрастированием гадолинием. Снимок глазного дна (з), оптическая когерентная томография (д). У пациентки в 11 лет был эпизод нарушения зрения в виде вспышек перед левым глазом и расходящегося косоглазия на левый глаз. Неврологический анамнез пациентки был осложнен перенесенным серозным менингитом в 5 лет. Семейный анамнез: у дедушки был диагностирован рассеянный склероз. Затем, в 12 лет, пациентка перенесла повторную клиническую атаку с теми же симптомами, при этом левый глаз был болезненным при пальпации. Во время МРТ головного мозга на аксиальном срезе в T2-режиме FLAIR был выявлен гиперинтенсивный сигнал на всем протяжении левого зрительного нерва, а также повышенный МР-сигнал в его центральной части на корональном срезе в T2-режиме с подавлением сигнала от жира (а, б). У этой же пациентки при МРТ на корональном срезе в T1-режиме с контрастированием гадолинием отмечалось накопление контрастного вещества пораженным нервом (в). На снимках глазного дна (з) и по данным оптической когерентной томографии (д) были выявлены признаки двусторонней атрофии зрительных нервов. Анализ на антитела к аккавину 4 оказался положительным. В динамике клинического наблюдения к оптической нейропатии, которая стала двусторонней, присоединился клиничко-томографический симптомокомплекс продольного обширного поперечного миелиита шейного отдела спинного мозга, а затем миелиита Th2. Также появились очаги в белом веществе темных долей. Пациентке, помимо терапии глюкокортикостероидами и иммуноглобулином человеческого нормального с положительным эффектом, было проведено лечение ритуксимабом, которое не показало достаточной эффективности, прекращение активности заболевания было достигнуто лишь введением митоксантрона с переходом на азатиоприн. Была достигнута полная клиническая ремиссия со сроком катамnestического наблюдения более 3 лет

Fig. 4. A 16-year-old female patient. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain: а — FLAIR axial image; б — coronal T2-weighted image with fat suppression; в — contrast-enhanced (gadolinium) coronal T1-weighted image. Fundus image (з); optical coherence tomography (д). At the age of 11 years, the patient had an episode of visual impairment: flashes in front of the left eye and left divergent strabismus. The patient had serous meningitis at the age of 5 years. Family history: her grandfather was diagnosed with multiple sclerosis. At the age of 12 years, she had a repeated episode with the same symptoms, plus her left eye was painful at palpation. FLAIR axial MRI scan of the brain demonstrated a hyperintense signal along the entire left optic nerve, while coronal T2-weighted image with fat suppression showed increased MRI signal in the central part of the optic nerve (а, б). Gadolinium-enhanced coronal T1-weighted scans revealed contrast agent accumulation by the affected nerve (в). Fundus images (з) and optical coherence tomography (д) demonstrated signs of bilateral optic nerve atrophy. The patient was tested positive for anti-aquaporin 4 antibodies. In addition to optical neuropathy, which became bilateral, the patient developed clinical tomographic symptoms of longitudinal extensive transverse myelitis affecting the cervical spine and then Th2 myelitis. New lesions appeared in the white matter of the parietal lobes. The patient received corticosteroids and human normal immunoglobulin with a positive effect. Treatment with rituximab was not really effective. Only mitoxantrone ensured symptom relief and helped to achieve complete clinical remission. The follow-up time was 3 years

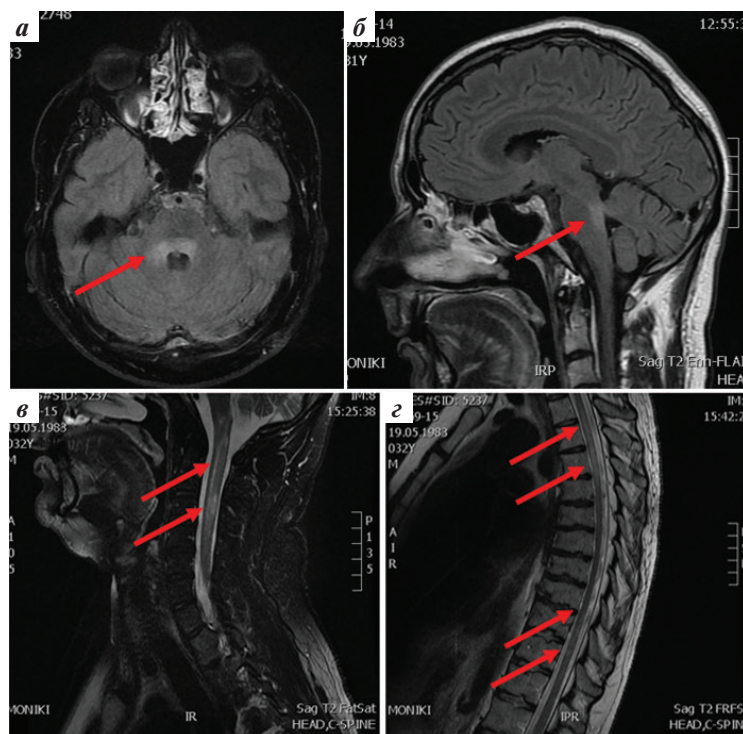


Рис. 5. Пациент К., 36 лет. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (а, б), МРТ спинного мозга (в, г). У пациента в 30 лет возник эпизод шаткости походки и снижения конвергенции глаз. Спустя 3 мес на фоне острой респираторной вирусной инфекции начались рецидивирующие атаки оптического неврита и поперечного миелита. Развились спастический тетрапарез с преимущественным поражением нижних конечностей, глазодвигательные нарушения, грубый нистагм и бульбарная дизартрия. При МРТ головного мозга была выявлена зона патологически повышенного МР-сигнала в задних отделах моста, переходящая на основание средних ножек мозжечка (а, б). При МРТ также было обнаружено протяженное очаговое поражение вещества спинного мозга в шейном и грудном отделах (в, г). В итоге сформировался продольный обширный поперечный миелит на уровне С2–5, Th2–11. Анализ на антитела к аквапорины 4 оказался положительным. На фоне лечения глюкокортикостероидами (пульс-терапия метилпреднизолоном, преднизолон per os) была положительная динамика в виде появления движений в нижних конечностях. Лечение интерфероном бета-1b не давало эффекта. На момент исследования у пациента не была установлена ремиссия. Катамнестическое наблюдение составило 2 года

Fig. 5. A 36-year-old male patient. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain (a, b), MRI of the spinal cord (c, d). At the age of 30 years, he had an episode of unsteady gait and convergence insufficiency. Three months later, after acute respiratory viral infection, he developed recurrent episodes of optic neuritis and transverse myelitis. He had spastic tetraparesis primarily affecting the lower extremities, oculomotor disorders, severe nystagmus, and bulbar dysarthria. Brain MRI revealed an area of pathological high-intense signal in the posterior parts of the pons spreading to the base of the middle cerebellar peduncle (a, b). MRI also demonstrated an extended focal lesion of the cervical and thoracic portions of the spinal cord (c, d). Finally, the patient developed longitudinal extensive transverse myelitis at the level of C2–5 and Th2–11. The patient was tested positive for anti-aquaporin 4 antibodies. Treatment with corticosteroids (pulse therapy methylprednisolone, oral prednisolone) ensured positive dynamics: the patient could move his lower extremities. Treatment with interferon beta-1b had no effect. He had remission at the moment of study completion. The follow-up time was 2 years

Обсуждение

При исследовании сыворотки крови на антитела к МОГ важно разделять пациентов, у которых уровень антител к МОГ в сыворотке крови меньше и больше 50 пг/мл, поскольку у пациентов, относящихся к 1-й группе, диагноз синдрома анти-МОГ сомнителен из-за недостаточной специфичности исследования антител к МОГ методом ELISA Sandwich-type, а у пациентов, относящихся ко 2-й группе, диагноз более вероятен. В нашем исследовании у 89 % пациентов с синдромом анти-МОГ уровень антител к МОГ был меньше 50 пг/мл, поэтому нельзя исключить, что в ряде случаев «под маской» синдрома анти-МОГ протекал

рассеянный склероз (особенно учитывая патологический 2-й тип синтеза олигоклональных антител у 3 пациентов, что характерно для рассеянного склероза и нехарактерно для синдрома анти-МОГ) или другое демиелинизирующее заболевание. Для уточнения диагноза всем этим пациентам показано исследование уровня антител к МОГ более специфичным методом клеточной антиген-презентации (live cell-based assay, СВА) [8]. Данный метод сейчас внедряется в практику в лаборатории гемореологии и гемостаза Научного центра неврологии.

У 3 из 9 наших пациентов отмечено наличие олигоклональных IgG 2-го типа синтеза. Подобные случаи

характерны для 6–13 % пациентов с синдромом анти-МОГ, а также у 28 % пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом [11]. Тем не менее сомнительный уровень антител к МОГ и наличие 2-го типа синтеза олигоклональных антител требуют дальнейшего наблюдения и дообследования для уточнения диагноза.

В нашем исследовании был единственный пациент с синдромом анти-МОГ, у которого уровень антител к МОГ был выше 50 (91 пг/мл), при этом после лечения у него были отмечены значительный регресс клинических симптомов и уменьшение уровня антител к МОГ до 5 пг/мл, что говорит о высокой эффективности терапии.

В целом по результатам нашего исследования у пациентов с синдромом анти-МОГ был выявлен широкий полиморфизм клинических проявлений. Некоторые из них (частота поражения и двусторонний характер поражения зрительного нерва, поражение «нижней» части спинного мозга, монофазное течение, меньшая частота супратенториальных поражений по сравнению с инфратенториальными) не соответствуют результатам самых авторитетных исследований [1, 5, 6, 9, 10, 12], что, очевидно, объясняется малой выборкой и ограниченными возможностями лабораторной диагностики антител к МОГ.

Следует учитывать, что уровень антител к МОГ может быть повышенным при широком спектре расстройств, включая NMOSD [7], что делает проведение четкой границы между данными патологиями не всегда возможным в реальных клинических условиях.

Все вышеперечисленное доказывает, что диагностика и лечение данных заболеваний требуют дальнейших исследований.

Также в ходе нашего исследования было отмечено, что чем раньше устанавливался диагноз и начиналось лечение, тем благоприятнее был исход у пациентов (на момент завершения исследования).

Исход был более благоприятным у пациентов младшего возраста, что, очевидно, связано с особенностями иммунитета у детей, а также с большей пластичностью нервной системы.

При AQP-4-положительном оптиконевромиелите более благоприятным был прогноз у пациентов, у которых заболевание дебютировало с оптического неврита.

У пациентов с синдромом анти-МОГ более благоприятным был прогноз, если заболевание дебютировало с супратенториального поражения головного мозга, и менее благоприятным — у пациентов, у которых были обнаружены олигоклональные IgG 2-го типа синтеза. Пол не имел влияния на исход заболевания.

Выводы

Редкие формы демиелинизирующих заболеваний, такие как AQP-4-положительный оптиконевромиелит

и синдром анти-МОГ, являются малоизученными по сравнению с рассеянным склерозом. Однако это отдельные нозологические единицы со своей этиологией, патогенезом, диагностикой, а также со своими схемами лечения, что важно знать и учитывать при ведении пациентов. Дифференциальная диагностика заболеваний по клиническим данным практически невозможна — диагноз может быть поставлен после лабораторного определения антител к AQP-4, к МОГ, а также после определения типа синтеза олигоклональных антител в ликворе, хотя это и не делает диагноз абсолютно достоверным. Поэтому проблема диагностики данных заболеваний требует дальнейшего изучения. Согласно полученным при анализе группы из 14 пациентов данным, в процессе лечения практически у всех пациентов наблюдается положительная динамика при применении глюкокортикостероидов, препаратов человеческого иммуноглобулина. Плазмаферез не давал эффекта у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а у пациентов с синдромом анти-МОГ эффект отмечался лишь у некоторых пациентов. Цитостатическая терапия была эффективна у пациентов с AQP-4-положительным оптиконевромиелитом, а В-деплеционная терапия — у пациентов с синдромом анти-МОГ. Препараты интерферона ожидаемо не давали положительного эффекта.

Прогноз заболевания не зависел от пола и был более благоприятным у пациентов младшего возраста. В настоящее время остаются серьезные нерешенные проблемы в терапии NMOSD: нет установленных схем лечения, вся терапия применяется off-label. Требуется дальнейшее изучение патогенеза заболевания и новых подходов к терапии NMOSD. Одной из наиболее эффективных фармакологических мишеней являются препараты, направленные на подавление пути интерлейкина 6.

На территории РФ зарегистрирован препарат сатрализумаб, который показан для терапии пациентов с NMOSD с 12-летнего возраста. Сатрализумаб представляет собой моноклональное антитело, которое подавляет сигнальный путь рецептора к интерлейкину 6, запускающего патофизиологический каскад при NMOSD. Препарат разработан с применением метода рециркулирующих антител для максимального подавления сигнального пути интерлейкина 6, удобства дозирования, минимизации рисков безопасности.

По данным исследования III фазы (SAkuraSky, SAkuraStar), сатрализумаб значительно снизил риск обострений у пациентов с NMOSD при применении базисных иммуносупрессантов или без них (на 62 и 55 % соответственно). Снижение риска обострений у пациентов, сероположительных по маркеру анти-AQP-4, достигло 75 % (на основании данных объединенного анализа SAkuraSky и SAkuraStar). Препарат сатрализумаб можно применять как в виде монотерапии, так

и в комбинации с пероральными глюкокортикостероидами, азатиоприном или микофенолата мофетиллом. Это единственный препарат с подкожным введением (может применяться 1 раз в 4 нед), что обеспечивает удобство применения и приверженность к терапии.

Сатрализумаб продемонстрировал высокие результаты в отношении эффективности, благоприятный профиль безопасности и переносимости, которые не претерпели изменений и в открытом периоде исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. De Seze J. MOG-antibody neuro-myelitis optica spectrum disorder: is it a separate disease? *Brain* 2017;140(12):3072–5. DOI: 10.1093/brain/awx292.
2. Dos Passos G.R., Oliveira L.M., da Costa B.K. et al. MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis: Lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* 2018;9:217. DOI: 10.3389/fneur.2018.00217.
3. Fabrick B.O., Zwemmer J.N., Teunissen C.E. et al. *In vivo* detection of myelin proteins in cervical lymph nodes of MS patients using ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *J Neuroimmunol* 2005;161(1–2):190–4. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2004.12.018.
4. Jarius S., Paul F., Aktas O. et al. MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing. *J Neuroinflammation* 2018;15:134. DOI: 10.1186/s12974-018-1144-2.
5. Jurynczyk M., Messina S., Woodhall M.R. et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: A UK study. *Brain* 2017;140(12):3128–38. DOI: 10.1093/brain/awx276.
6. Narayan R., Simpson A., Fritsche K. et al. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:66–72. DOI: 10.1016/j.msard.2018.07.025.
7. Reindl M., Jarius S., Rostasy K., Berger T. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: How clinically useful are they? *Curr Opin Neurol* 2017;30(3):295–301. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000446.
8. Reindl M., Schanda K., Woodhall M. et al. International multicenter examination of MOG antibody assays. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(2):e674. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000674.
9. Sato D.K., Callegaro D., Lana-Peixoto M.A. et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82(6):474–81. DOI: 10.1212/WNL.000000000000101.
10. Weber M.S., Derfuss T., Brück W. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated central nervous system demyelination – a novel disease entity? *JAMA Neurol* 2018;75(8):909–10. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.1055.
11. Weber M.S., Derfuss T., Metz I., Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1756286418762083. DOI: 10.1177/1756286418762083.
12. Weinshenker B.G., Wingerchuk D.M. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc* 2017;92(4):663–79. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.12.014.
13. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J.L. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85(2):177–89. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.

ORCID авторов / ORCID of authors

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

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

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.

Статья поступила: 09.08.2021. Принята к публикации: 19.09.2021.

Article submitted: 09.08.2021. Accepted for publication: 19.09.2021.

Гипотеза функциональной дезинтеграции головного мозга вследствие персистенции доброкачественных эпилептиформных паттернов на электроэнцефалограмме

И.А. Садеков¹, А.В. Поляков¹, И.В. Садекова¹, Е.А. Тупикина¹, В.Ю. Кочмар¹, Т.В. Терменжи²

¹Детский клинический центр; Украина, Донецкая обл., 86100 Макеевка, ул. 8-го Сентября, 1а;

²ООО «Медицинская лучевая диагностика»; Украина, Донецкая обл., 86126 Макеевка, ул. Лебедева, 3, корп. 2

Контакты: Игорь Андреевич Садеков drsadekov@gmail.com

Проанализированы результаты наблюдения за 200 детьми в возрасте от 3 до 15 лет с различными психоневрологическими расстройствами в сочетании с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме. Высказана гипотеза о функциональных расстройствах развивающейся нервной системы при длительной персистенции доброкачественных эпилептиформных паттернов детства преимущественно в медленноволновом сне. Обсуждаются возможности терапевтической коррекции данных расстройств.

Ключевые слова: доброкачественные эпилептиформные паттерны детства, психоневрологические расстройства у детей

Для цитирования: Садеков И.А., Поляков А.В., Садекова И.В. и др. Гипотеза функциональной дезинтеграции головного мозга вследствие персистенции доброкачественных эпилептиформных паттернов на электроэнцефалограмме. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):34–45. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-34-45.

The hypothesis of the functional disintegration of the brain due to the persistence of benign epileptiform patterns on the electroencephalogram

I.A. Sadekov¹, A.V. Polyakov¹, I.V. Sadekova¹, E.A. Tupikina¹, V.Yu. Kochmar¹, T.V. Termenchi²

¹Children's Clinical Center; 1a 8-go Sentyabrya St., Makeevka, Donetsk region, 86100, Ukraine;

²Medical Radiation Diagnostics Ltd; 3/2 Lebedeva St., Makeevka, Donetsk region, 86126, Ukraine

Contacts: Igor Andreevich Sadekov drsadekov@gmail.com

In this work, we have analyzed the results of observation of 200 children aged from 3 to 15 years old, who had various neuropsychiatric disorders in combination with benign childhood epileptiform patterns on the electroencephalogram. A hypothesis has been put forward about functional disorders of the developing nervous system with prolonged persistence of benign focal epileptiform discharge of childhood on electroencephalogram, mainly in slow-wave sleep. The possibilities of therapeutic correction of these disorders are discussed.

Key words: benign focal epileptiform discharge of childhood, psychoneurologic disorders in children

For citation: Sadekov I.A., Polyakov A.V., Sadekova I.V. et al. The hypothesis of the functional disintegration of the brain due to the persistence of benign epileptiform patterns on the electroencephalogram. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):34–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-34-45.

Введение

С началом эпохи электроэнцефалографического мониторингирования все чаще у детей стали регистрироваться доброкачественные эпилептиформные паттерны

детства (ДЭПД). И хотя со дня описания этого специфического для детского возраста паттерна на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) прошло 67 лет, вопросы его этиопатогенетической сущности остаются до конца

не изученными и дискуссионными [4, 23]. В нашей клинике в течение 10 лет проводится ЭЭГ-мониторирование дневного и ночного сна у детей с различными патологиями нервной системы. Среди этой многочисленной когорты детей выделяется группа пациентов с различными психоневрологическими патологиями без эпилептических приступов, у которых был выявлен паттерн ДЭПД на ЭЭГ. В этой ситуации неизученность и дискуссионность роли ДЭПД приобретают особую актуальность [3, 5, 6, 16]. Безусловно, значительную помощь для интерниста в этом случае оказывает гипотеза о незрелости головного мозга у детей и другие гипотезы возникновения ДЭПД, классификация ДЭПД-ассоциированных состояний, концепция когнитивной эпилептиформной дезинтеграции [10–12, 14, 16, 18–21, 25].

Цель исследования — уточнение роли паттерна ДЭПД на ЭЭГ в возникновении и течении ряда расстройств нервной системы, психики и поведения.

Материалы и методы

Нами проанализированы истории развития, данные клинического исследования и дополнительных методов обследования, а также анамнез 400 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет (200 составили основную группу и 200 — группу сравнения). Всего в основной группе проанализированы данные 200 пациентов. У всех пациентов проведены клиническое исследование с оценкой соматического и эндокринного статуса, неврологического статуса, электроэнцефалографическое мониторирование, магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), психологическое тестирование и логопедическое исследование.

Патопсихологическое тестирование включало тест Векслера (WPPSI) от 3 до 6 лет, тест Векслера (WISC), методику «Зрительный диктант» от 2 до 4 лет (по И.Т. Федоренко), таблицы Шульте, заучивание 10 слов (А.Р. Лурия), шкалу оценки проявлений синдрома дефицита внимания и гиперактивности — родительский опросник по диагностической системе DSM-IV, опросник для родителей SNAP-IV, тест Люшера, тест «Рисунок несуществующего животного» (М.З. Дукаревич), «Кактус» (графическая методика М.А. Панфиловой), тест тревожности (Р. Тэмпл, М. Дорки, В. Амен), методику «Выбери нужное лицо», шкалу явной тревожности CMAS (адаптация А.М. Прихожан), четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4ДДТС) при вегетативных психосоматических расстройствах пограничного уровня (А.Б. Смулевич и соавт.), методику «Детский опросник неврозов» (В.В. Седнев, З.Г. Збарский, А.К. Бурцев), методику диагностики невроза К. Хека и Х. Хесса, шкалу тревоги Спилбергера—Ханина (STAI), тест-опросник Шмишека и Леонгарда, методику акцентуации характера и темперамента личности.

Электроэнцефалографическое мониторирование дневного или ночного сна проводилось с применением электроэнцефалографа-регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия) с учетом индекса представленности ДЭПД. МРТ головного мозга (216 больных) проведена с адаптированной программой эпилептического сканирования на аппарате Hitachi Airis Mate 0.2T в ООО «Медицинская лучевая диагностика» (г. Макеевка). При необходимости проводились биохимическое и иммунологическое исследование крови, осмотр генетика. Все пациенты консультированы детским психиатром, с которым были согласованы диагноз, тактика наблюдения и терапия.

Учитывая разнородную по клинической симптоматике группу больных, а также коморбидность ряда психоневрологических расстройств, общая группа была разделена нами на ряд подгрупп:

- подгруппа «А» — преимущественно с расстройствами интеллектуального развития;
- подгруппа «Б» — преимущественно с расстройствами речи;
- подгруппа «В» — преимущественно с расстройствами поведения;
- подгруппа «Г» — преимущественно с тикозными расстройствами, головной болью напряжения, невротическими расстройствами.

Группа сравнения включала по 50 больных в каждой подгруппе детей, в возрасте от 3 до 15 лет; мальчиков 112, девочек 88.

Критерии исключения: в ходе клинической диагностики исключались случаи, подозрительные в отношении расстройств аутистического спектра, случаи синдромологической генетической патологии, в том числе целиакии с психоневрологическими расстройствами, пациенты с синдромом психоневрологических расстройств, связанных со стрептококковой инфекцией, пациенты в дебюте нейродегенеративных заболеваний и заболеваний эндокринной системы, пациенты с аномалиями развития центральной нервной системы.

Результаты

Подгруппа «А». Включала 50 пациентов в возрасте от 3 до 9 лет, мальчиков 26, девочек 24. При проведении комплекса обследования выявлено идиопатическое расстройство интеллектуального развития. Коэффициент интеллекта в этой группе варьировал от 60 до 75 баллов. ЭЭГ-мониторирование дневного сна (не менее 1 ч) выявило паттерн ДЭПД преимущественно в медленноволновом сне со средним индексом 32,6 % (колебания от 23,5 до 41,7 %), преимущественно в лобных и височных отведениях без латерализации. При проведении МРТ головного мозга выявлялись МР-признаки последствий перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии у 8 больных. В остальных случаях значимой структурной патологии не выявлено.

С целью коррекции выявленных расстройств в комплекс реабилитационных мероприятий была включена дефектологическая и логопедическая коррекция; с информированного согласия законных представителей применялись препараты с антиэпилептическим действием. Сультиам (осполот*) применялся в дозе до 10 мг/кг/сут (12 больных), этосуксимид (заронтин или суксилеп) в дозе до 25 мг/кг/сут (9 больных), вальпроат (конвулекс или депакин) в дозе до 20 мг/кг/сут (11 больных), леветирацетам (8 больных). Препараты назначались в соответствии с традиционной схемой титрации, с контролем клинического состояния, клинического и биохимического анализов крови в определенные сроки. Длительность приема препаратов варьировала от 6 мес до 2 лет, составляя в среднем 12,6 мес. Катамнестическое наблюдение включало тестирование уровня интеллекта и ЭЭГ-мониторирование дневного сна каждые 6 мес.

В целом в этой подгруппе улучшение параметров интеллектуального развития зафиксировано через 6 мес у 6 больных, через 12 мес — у 19 больных, через 18 мес — у 15 больных, через 24 мес — у 4 больных, не было изменений у 6 больных. Среднее увеличение коэффициента интеллекта составило 19,2 балла. Улучшение четко коррелировало со снижением индекса ДЭПД на ЭЭГ (18,9 %), однако полного купирования ДЭПД не удалось достичь ни в одном случае. Наиболее эффективным препаратом для снижения индекса ДЭПД был сультиам (осполот*). Средняя длительность приема препарата при достижении улучшения составила 3,8 мес. Наименее эффективными были препараты вальпроевой кислоты и леветирацетам. Средняя длительность приема препарата при достижении улучшения составила 9,6 мес. В сравнительной группе улучшение было отмечено у 26,7 % больных.

Таким образом, улучшение когнитивных функций четко коррелировало со снижением индекса ДЭПД в медленноволновом сне.

Подгруппа «Б». Включала 50 пациентов в возрасте от 3 до 6 лет, мальчиков 28, девочек 22. При комплексном обследовании выявлено расстройство экспрессивной речи, нормальный интеллект. ЭЭГ-мониторирование выявило наличие ДЭПД, преимущественно в медленноволновом сне, со средним индексом 21,4 % (колебания от 18,5 до 24,3 %), в лобных, центральных и височных отведениях, преимущественно с левосторонней латерализацией. Наряду с логопедической коррекцией дети принимали антиэпилептические препараты (АЭП): осполот в дозе до 10 мг/кг/сут (8 детей), заронтин в дозе до 15 мг/кг/сут (6 детей), конвулекс в суточной дозе до 20 мг/кг/сут (36 пациентов).

На фоне лечения отмечено улучшение речевой функции с увеличением словарного запаса, появлением фразовой речи, облегчение вербализации мыслей через 6 мес — у 12 детей, через 12 мес — у 25 детей; без улучшения — 13 пациентов. Продолжительность лечения не превышала 12 мес. Улучшение также четко коррелировало со снижением индекса ДЭПД в среднем до 15,4 %, причем в ряде случаев (4 пациента) удалось полностью купировать ДЭПД на фоне приема осполота. Группа сравнения — 50 детей, которым проводилась логопедическая коррекция в сочетании с курсами метаболической терапии. Улучшение состояния по аналогичным параметрам отмечено у 9 детей.

Таким образом, коррекция высокого индекса ДЭПД в медленноволновом сне привела к значительному улучшению речевого развития детей.

Подгруппа «В». Включала 50 пациентов в возрасте от 4 до 10 лет, из них мальчиков 22, девочек 28. При комплексном обследовании диагностировано гиперкинетическое расстройство поведения. При ЭЭГ-мониторировании выявлен паттерн ДЭПД, преимущественно в медленноволновом сне, со средним индексом 26,5 % (колебания от 17,5 до 35,7 %), в затылочных, теменных отведениях, без четкой латерализации. Наряду с педагогической и психологической коррекцией в условиях специализированного детского учреждения детям был назначен вальпроат (конвулекс или депакин) в суточной дозе до 20 мг/кг/сут с постепенным титрованием дозы. Улучшение состояния в виде снижения балльной оценки по шкалам гиперактивности отмечено у 29 пациентов через 12 мес приема, индекс ДЭПД снизился до 11,6 %. В группе сравнения (50 детей), получавших наряду с психологической и педагогической коррекцией курсы метаболических средств, улучшение состояния по шкалам гиперактивности отмечено у 7 пациентов.

Таким образом, положительная динамика при гиперкинетическом расстройстве у детей также четко ассоциировалась со снижением индекса ДЭПД в медленноволновом сне.

Подгруппа «Г». Включала 50 пациентов в возрасте от 7 до 18 лет, из них мальчиков 21, девочек 19. При комплексном обследовании в данной группе диагностированы тикозные, невротические и эмоциональные расстройства, включая тревожно-фобическое расстройство, социальное тревожное расстройство, расстройства сна неорганической природы, эпизодическая пароксизмальная тревога, соматоформные расстройства, несоциализированное расстройство поведения и др. — 35 пациентов; хроническая головная боль напряжения диагностирована у 15 пациентов.

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

В этой группе детей паттерн ДЭПД регистрировался преимущественно в медленноволновом сне, со средним индексом 26,3 % (колебания от 21, 4 до 31,2 %). Регион преимущественной регистрации ДЭПД: теменные, височные, затылочные отведения с преобладанием правополушарной латерализации. При психологическом тестировании этих пациентов выявлены характерные особенности, а именно синдром мозаичного когнитивного снижения (33 случая) и синдром эмоциональной незрелости (дезинтеграции) (17 пациентов).

Синдром мозаичного снижения — это особенности развития интеллекта, когнитивных функций (восприятие, анализ, обработка, передача и хранение информации), при которых, наряду с недостаточно развитыми функциями, имеются сохранные (развиты в пределах возрастной нормы). Иными словами, одни функции (например, анализ и синтез) развиваются в пределах возрастной нормы, а другие функции (например, словарный запас и умение вербализовать свои мысли) развиты на уровне когнитивного дефекта. Когнитивные функции развиваются неравномерно, что приводит к невозможности полноценного усвоения и переработки информации из окружающего мира [2].

Для синдрома эмоциональной дезинтеграции характерны серьезное нарушение или потеря единства, ослабление взаимосвязи, слаженности в работе эмоциональной и личностной сфер, неприспособленность к действительности, некий инфантилизм в поведении и мировосприятии. Такое явление может быть преходящим и тогда сменяется реинтеграцией, т.е. полным или частичным восстановлением прерванных заболеванием функций [2].

У пациентов этой группы АЭП назначались после курсов (иногда повторных) седативных, метаболических средств, анксиолитиков, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Наиболее эффективными АЭП в этой группе были осполот (10 мг/кг/сут), заронтин (до 20 мг/кг/сут, 6 пациентов), в случае тикозных расстройств — топирамат (до 3 мг/кг/сут, 26 пациентов); менее эффективными были препараты вальпроевой кислоты (20 мг/кг/сут, 18 пациентов). Средняя продолжительность терапии составила 10,5 мес. Улучшение маркеров психологического состояния привело к инициации преодоления невротической симптоматики, купированию тиков, головной боли у 34 пациентов со снижением индекса ДЭПД в среднем до 14,8 %, с полным купированием ДЭПД в 8 случаях. В группе сравнения, которая составила 50 больных с аналогичной нозологией, на фоне традиционной терапии улучшение было отмечено у 20 пациентов.

Нежелательные побочные действия отмечены у 4 детей при приеме осполота (в виде тахипноэ), у 6 — при приеме заронтина и у 2 — при приеме топирамата (в виде снижения аппетита). Нежелательные явления купировались после снижения дозы. Нежелательные побочные действия отмечены у 4 пациентов на фоне приема препаратов вальпроевой кислоты: тромбоцитопения (1 пациент) — с отменой препарата, частичная алопеция и тремор рук (2 пациента) — со снижением дозы. Ни в одном из случаев терапии препаратами вальпроевой кислоты у пациентов не было отмечено ухудшения когнитивных функций.

Динамика индекса ДЭПД в разных группах пациентов представлена на рис. 1.

Результаты комплексного психологического тестирования представлены в таблице.

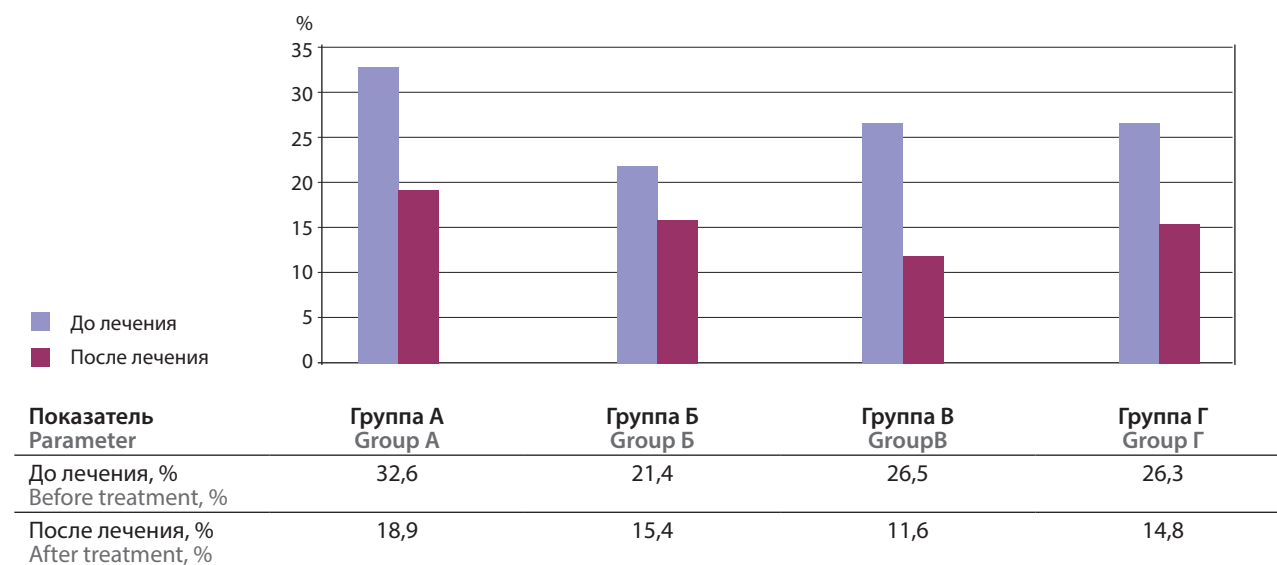


Рис. 1. Динамика индекса доброкачественных эпилептиформных паттернов детства в различных группах пациентов

Fig. 1. Dynamics of the index of benign epileptiform discharges of childhood in different patient groups

Данные комплексного психологического обследования
Results of comprehensive psychological examination

Методика Method	Подгруппа Subgroup				
	Сравнительная группа здоровых лиц Healthy controls	А	Б	В	Г
Интеллект (от 3 до 6 лет). Тест Векслера (WPPSI), балл Intelligence (3 to 6 years old). Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence, score					
Вербальный интеллект Verbal intelligence	93–98	68–79	—	86–97	84–100
Невербальный интеллект Nonverbal intelligence	95–100	80–100	86–110	95–110	96–110
Общий интеллект General intelligence	97–110	79–86	—	87–110	87–100
Интеллект (от 5 до 16 лет). Тест Векслера (WISC), балл Intelligence (5 to 16 years old). Wechsler Intelligence Scale for Children, score					
Вербальный интеллект Verbal intelligence	90–98	68–82	56–78	86–110	85–107
Невербальный интеллект Nonverbal intelligence	95–110	78–96	90–120	95–115	96–115
Общий интеллект General intelligence	94–107	78–85	84–90	94–100	86–110
Внимание Attention					
Методика «Зрительный диктант» (от 2 до 4 лет) Method of visual dictation (2 to 4 years old)	Норма Normal	Снижение внимания Reduced attention	Норма Normal	Неустойчивость внимания Unstable attention	Норма Normal
Таблицы Шульце (от 7 до 16 лет) Schulte tables (7 to 16 years old)	1 мин — 1 мин 10 с 1 min — 1 min 10 sec	1 мин 40 с — 2 мин 50 с 1 min 40 sec — 2 min 50 sec	—	1 мин 20 с — 2 мин 10 с 1 min 20 sec — 2 min 10 sec	1 мин — 1 мин 30 с 1 min — 1 min 30 sec
Тест Векслера. Субтест № 6 (от 5 до 16 лет), балл Wechsler test. Subtest No. 6 (5 to 16 years), score	8–10	4–9	6–8	6–9	7–10
Тест Векслера. Субтест № 11 (от 5 до 16 лет), балл Wechsler test. Subtest No. 11 (5 to 16 years), score	8–10	4–7	4–8	6–9	8–10
Общий интеллект, балл General intelligence, score	94–107	78–85	84–90	94–100	86–10
Память Memory					
Заучивание 10 слов (от 7 до 16 лет) Memorizing 10 words (7 to 16 years old)	Норма Normal	Снижена в умеренной степени Moderate decrease	—	Несколько снижена Mild decrease	Несколько снижена Mild decrease

Окончание таблицы
End of table

Методика Method	Подгруппа Subgroup				
	Сравнительная группа здоровых лиц Healthy controls	А	Б	В	Г
Сфера поведения Behavioral sphere					
Шкала оценки проявлений синдрома дефицита внимания и гиперактивности – родительский опросник Scale for assessing the manifestations of attention deficit hyperactivity disorder: parental questionnaire	Норма – легкая форма патологии Normal to mild pathology	Легкая – умеренная форма патологии Mild to moderate pathology	Норма – легкая форма патологии Normal to mild pathology	Умеренная – выраженная форма патологии Moderate to severe pathology	Норма – легкая форма патологии Normal to mild pathology
Опросник для родителей SNAP-IV SNAP-IV questionnaire for parents	Норма – легкая форма патологии Normal to mild pathology	Легкая – умеренная форма патологии Mild to moderate pathology	Норма – легкая форма патологии Normal to mild pathology	Умеренная – выраженная форма патологии Moderate to severe pathology	Норма – легкая форма патологии Normal to mild pathology
Эмоциональная сфера Emotional sphere					
Проективные методики Projective methods	Легкие симптомы ситуативной тревоги Mild symptoms of situational anxiety	Эмоциональная дезадаптация, повышенный уровень агрессии Emotional maladaptation, increased aggression	В пределах нормы Normal	Выраженная эмоциональная дезадаптация Pronounced emotional maladaptation	Эмоциональная дезадаптация Emotional maladaptation
Уровень тревоги Anxiety level	В пределах нормы Normal	В пределах нормы Normal	Повышен в легкой или умеренной степени Mild to moderate increase	Повышен в легкой степени Mild increase	Высокий High
Невроз Neurosis	Не выявлен Not detected	Нарушение поведения Behavioral disorder	В пределах нормы Normal	Нарушение поведения, нарушение сна Behavioral disorder, sleep disorder	Психосоматические нарушения, тревожное расстройство Psychosomatic disorders, anxiety
Депрессия Depression	Не выявлена Not detected	Не выявлена Not detected	В пределах нормы Normal	Не выявлена Not detected	Легкая или умеренная форма Mild to moderate form
Личностная сфера Personal sphere	Без акцентуации Without accentuation	Лабильный или эпилептоидный тип личности Labile or epileptoid type of personality	Эмоционально лабильный или чувствительный тип личности Emotionally labile or sensitive type of personality	Гипертимный или истероидный тип личности Hyperthymic or hysteroid type of personality	Психастенический, шизоидный или истероидный тип личности Psychasthenic, schizoid, or hysteroid type of personality

Обсуждение

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что персистенция высокого индекса ДЭПД определенной локализации в медленноволновом сне функционально дезинтегрирует работу головного мозга у детей. Это приводит к формированию специфических синдромов: эпилептиформной когнитивной и эмоциональной дезинтеграции, эпилептиформной дезинтеграции поведения, мозаичного снижения когнитивных функций. В связи с этим справедливым кажется предположение о наличии в изученных случаях «мягкой» формы эпилептической энцефалопатии с продолженной пик-волновой активностью в фазе медленного сна [13, 15, 24]. Мозаичное снижение когнитивных функций и эмоциональная дезинтеграция могут быть базой для формирования клиники целого ряда невротических, поведенческих расстройств, головной боли напряжения у детей. Вероятна также функциональная дезинтеграция нейроэндокринной регуляции с нарушением синтеза рилинг-факторов и формированием нейроэндокринных расстройств (церебрального ожирения, идиопатических отеков, несахарного диабета, энуреза и др.). Это позволяет объяснить регистрацию ДЭПД при подобных состояниях. Большой интерес вызывают случаи пролонгации регистрации ДЭПД на ЭЭГ у молодых взрослых, до 25 лет, не имеющих в анамнезе указаний на эпилептические приступы. Терапевтическая эффективность АЭП в этих случаях ограничена. Большую эффективность демонстрируют сультам (осполот) и этосуксимид (заронтин, петнидан, суксилеп). Наш опыт показывает, что снижение индекса ДЭПД на 50 % и более позволяет получить положительную клиническую динамику. Можно предполагать, что в будущем терапевтически успешная стратегия при персистировании паттерна ДЭПД на ЭЭГ будет основана на применении лейко- и миелоэргических средств, корректоров синаптогенеза.

Клинические примеры когнитивной, речевой и поведенческой дезинтеграции описаны нами в предыдущих публикациях [17]. В этой статье мы представляем 2 клинических примера: развитие тикозного расстройства вследствие эпилептиформной эмоциональной дезинтеграции и случай хронической головной боли напряжения вследствие синдрома мозаичного когнитивного снижения, обусловленного персистенцией ДЭПД на ЭЭГ.

Клинический пример 1

Пациент 1, 11 лет, в июне 2016 г. поступил в неврологическое отделение ДКЦ с жалобами на произвольные движения головой.

Из анамнеза: перинатальный анамнез неотягощен. Раннее развитие без особенностей. Наследственность

не отягощена. Жалобы на произвольные движения головой появились с февраля 2016 г.

При осмотре: отмечаются произвольные движения в виде быстрых подергиваний головы. В неврологическом статусе: глазные щели, зрачки $D = S$. Недостаточность конвергенции с 2 сторон. Нистагма нет. Асимметрия лица. Язык и язычок по средней линии. Мышечный тонус в конечностях с тенденцией к гипотонии, $D = S$. Движения в конечностях в полном объеме. Сухожильные рефлексы с рук, коленные, ахилловы оживлены, $D = S$. Патологических стопных знаков нет. Статика и координация в норме. Эмоционально лабилен, тревожен.

Результаты обследования. Клинический и биохимический анализ крови: без нарушений; антистрептолизин-О — 150,2 МЕ/мл (норма 0–200,0 МЕ/мл), ДНК гемолитического стрептококка А — 1,2 Ед/мл (норма 0–1,8 Ед/мл).

Психологическое тестирование. Инструкции усваивает хорошо. Проявляет интерес к исследованию. Темп психических процессов лабилен. Концентрация внимания снижена, внимание неустойчиво, истощаемо. Память в пределах нормы. IQ по WISC: вербальный — 106, невербальный — 100, общий — 104, что свидетельствует о средней норме интеллектуального развития. Умение строить умозаключения на основе жизненного опыта находится на низком уровне; выражены импульсивность, инфантильность. Синдром дефицита внимания и гиперактивности на уровне умеренной выраженной патологии — 42 балла с преобладанием гиперактивности и импульсивности. Тест Лютера: 15423067; данные показатели свидетельствуют о незрелости позиции, ранимости, трудностях адаптации, ощущении непреодолимости препятствий, тревоги. Опросник патохарактерологический диагностический для подростков: ведущий тип акцентуации — эпилептоидно-истероидный, умеренно выраженный. Реакция эмансипации выраженная. Конформность умеренная. На данный момент происходит формирование личностной дезадаптации. Критичность к своему состоянию снижена.

Электроэнцефалография бодрствования: эпилептиформной активности не выявлено.

Консультирован психиатром. С учетом жалоб, данных клинического и дополнительного обследования установлен диагноз: транзиторное тикозное расстройство (F95.0). Синдром дефицита внимания и гиперактивности (F90.0). Рекомендован курс лечения препаратом фенибут в дозе 250 мг 3 раза в день в течение 2 мес. На фоне лечения отмечено улучшение, однако в дальнейшем тики возобновились в сентябре 2017 г., в октябре 2017 г. присоединились голосовые тики.

Пациент в возрасте 12 лет повторно находился в неврологическом отделении ДКЦ в октябре 2017 г. с жалобами на произвольные движения головой, произвольное щелканье челюсти со звуком. Во время осмотра периодически отмечались произвольные движения

головой, единичные вокализации. Неврологический статус — без динамики.

Результаты обследования в динамике. Консультация психолога (октябрь 2017 г.). Инструкции усваивает хорошо. Проявляет интерес к исследованию. Общий уровень когнитивной тревоги высокий и носит генерализованный характер. Общий уровень школьной тревоги в пределах нормы, но при этом выражены страх в ситуации проверки знаний и страх не соответствовать ожиданиям окружающих, т. е. преобладает ориентация на значимость других в оценке своих результатов, поступков, ожидание негативных оценок, выраженная тревога в ситуации проверки знаний. Проективные методики: эмоциональная неустойчивость, повышенная эмотивность, ранимость, повышенная раздражительность, мнительность в отношении высказываний окружающих на свой счет, упрямство в сочетании с обидчивостью, выраженное нарушение взаимоотношения с окружающими людьми, что создает чувство изолированности и дистресса. Снижена критичность в отношении себя и своих поступков; повышенная раздражительность и импульсивность. Ведущий тип акцентуации эпилептоидно-истероидный. На первый план выходят личностная дезадаптация, тревожное расстройство, состояние дистресса.

При продолженном ЭЭГ-мониторировании в течение 20 ч во время бодрствования и ночного сна выявлена эпилептиформная активность в лобно-теменных, височных и затылочных отведениях справа в виде комплексов, по морфологии соответствующих ДЭПД, с индексом до 30 % (рис. 2).

Учитывая жалобы, анамнез, данные клинического и дополнительного исследований, установлен клинический диагноз: хроническое двигательное тикозное расстройство с формированием синдрома Туретта (F95.1). Расстройство личности и поведения, ассоциированное с ДЭПД.

Рекомендовано включить в схему лечения топирамат с титрацией дозы по схеме до 3 мг/кг/сут.

Контрольная плановая госпитализация: пациент в возрасте 14 лет находился в неврологическом отделении ДКЦ в июле 2019 г. Жалоб не предъявлял. Принимал топирамат (топамакс) в дозе 250 мг/сут в 2 приема с октября 2017 г. При осмотре тикозных гиперкинезов не выявлено. Неврологический статус — без динамики.

Электроэнцефалографическое мониторирование (июль 2019 г.). При продолженном мониторинговании в течение 20 ч во время бодрствования и ночного сна выявлена эпилептиформная активность в лобно-теменных, височных и затылочных отведениях в виде комплексов, по морфологии соответствующих ДЭПД (моно- и дуплетов), с индексом до 15 % (положительная динамика в виде уменьшения индекса эпилептиформной активности).

Констатировано улучшение состояния пациента (отсутствие тикозных гиперкинезов) на фоне приема топирамата и снижения индекса ДЭПД на ЭЭГ. Рекомендовано продолжить прием топирамата (топамакс) в дозе 250 мг/сут с дальнейшим решением вопроса о возможности постепенной отмены препарата после планового обследования в октябре 2019 г.; рекомендовано

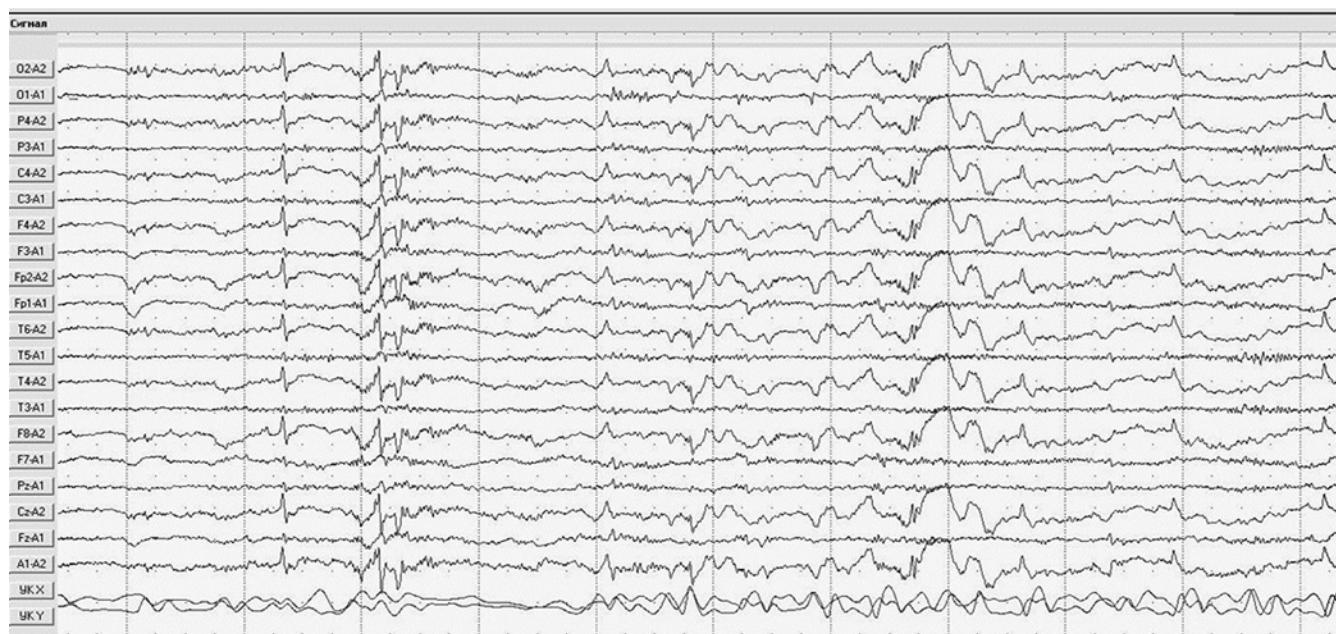


Рис. 2. Пациент 1, 12 лет. Фрагмент электроэнцефалограммы. Регистрируется эпилептиформная активность в лобно-теменных, височных и затылочных отведениях справа, по морфологии соответствующая доброкачественным эпилептиформным паттернам детства

Fig. 2. Patient 1, 12 years old. Fragment of electroencephalogram. Epileptiform activity morphologically similar to benign epileptiform discharges of childhood is recorded in the right frontoparietal, temporal, and occipital leads

продолжение педагогической коррекции и работы с психологом.

Таким образом, рассматриваемый случай иллюстрирует диагностический поиск генеза гиперкинетического синдрома. Выявленный синдром личностной и эмоциональной дезинтеграции, обусловленный персистенцией паттерна ДЭПД на ЭЭГ, сформировал психологическую дезадаптацию с тикозными гиперкинезами. На фоне значительного уменьшения индекса ДЭПД на ЭЭГ было достигнуто клиническое улучшение (тикоидные гиперкинезы отсутствуют).

Клинический пример 2

Пациентка 2, 8 лет, поступила в неврологическое отделение ДКЦ в марте 2013 г. с жалобами на снижение памяти, затруднение при чтении, письме, двигательную расторможенность.

Из анамнеза: девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 12 нед, пиелонефрита, от 1-х преждевременных родов, масса тела при рождении 1850 г, оценка по шкале Апгар 5/6 баллов. Находилась под наблюдением невролога с диагнозом перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии, в дальнейшем наблюдалась по поводу отставания в психомоторном развитии.

В неврологическом статусе: глазные щели $D < S$, зрачки $D = S$. Недостаточность конвергенции с 2 сторон. Асимметрия лица. Язык и язычок по средней линии. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии, $D = S$. Движения в конечностях не ограничены. Сухожильные рефлексы равномерно оживлены, $D = S$. Патологических стопных знаков нет. В позе Ромберга пошатывание. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. Дисграфия, дислексия, дисмнезия, акалькулия, словарный запас недостаточный.

Результаты обследования. Консультация логопеда (март 2013 г.): общее недоразвитие речи III уровня. Дислексия, дисграфия, акалькулия.

При продолженном ЭЭГ-мониторировании в течение 20 ч эпилептиформной активности, эпилептических приступов не зарегистрировано.

Осмотрена психиатром, согласованы диагноз и терапия.

В ходе наблюдения и обследования установлен клинический диагноз: смешанное расстройство школьных навыков (F81.3). Рекомендовано лечение: пираретам 400 мг 2 раза в день в течение 1 мес, регулярные занятия с логопедом и дефектологом.

Пациентка была повторно госпитализирована в возрасте 13 лет в марте 2018 г. Поступила с жалобами на головную боль постоянного характера, по всей поверхности головы, давящую, без тошноты и рвоты, вялость, утомляемость, сниженную успеваемость, затруднения при счете, письме, чтении.

Головные боли отмечаются в течение 2 лет. Проведена МРТ головного мозга — без значимых структурных

изменений. В связи с учащением головной боли направлена в неврологическое отделение.

В неврологическом статусе: корнеальные рефлексы снижены. Асимметрия лица. Мышечный тонус в конечностях с тенденцией к гипотонии. Гипермобильный суставной синдром. Сухожильные рефлексы с рук, коленные, ахилловы оживлены, равномерны с 2 сторон. В позе Ромберга пошатывание. При выполнении координаторных проб — миопопадание с 2 сторон. Мозаичное снижение когнитивных функций.

Результаты обследования. Консультация нейропсихолога: инструкции усваивает хорошо. Проявляет интерес к исследованию. Темп психических процессов замедлен. Психические процессы повышено истощаемы. Выражен дефицит внимания, внимание снижено, неустойчиво, ригидно, с трудностями переключения. Память в пределах нормы. IQ по WISC вербальный — 96, невербальный — 82, общий — 88, что свидетельствует о сниженной норме интеллектуального развития; субнормальность с атипичным мозаичным когнитивным снижением (выявленные нарушения ассоциированы преимущественно с правым полушарием головного мозга). Практичность мышления в пределах нормы. Мышление с тенденцией к ригидности, вязкости, обстоятельности. Процессы обобщения и отвлечения снижены в умеренной степени. Умение дифференцировать существенное от второстепенного в пределах нормы. Зрительно-моторная координация снижена в умеренной степени. Процессы анализа и синтеза снижены в умеренной степени. На первый план выходят дефицит внимания, нарушение мышления по психоорганическому типу, сниженная норма интеллектуального развития, мозаичное снижение когнитивных функций.

Консультация психолога. Проективные методики: обостренная чувствительность к средовым воздействиям, сужена зона жизненного комфорта, потребность в индивидуализированном и бережном подходе, неудовлетворенная потребность в уважении со стороны значимых людей.

При продолженном ЭЭГ-мониторировании в течение 20 ч (март 2018 г.) во время бодрствования и ночного сна выявлена эпилептиформная активность в лобных, височных отведениях справа в виде комплексов, по морфологии соответствующих ДЭПД, с индексом до 35 % (рис. 3).

На основании жалоб, данных клинического и дополнительного методов обследования установлен клинический диагноз: хроническая головная боль напряжения (G44.2). Органическое расстройство личности и интеллекта, обусловленное персистенцией ДЭПД на ЭЭГ (синдром мозаичного снижения когнитивных функций) (F07.8). Рекомендованы прием сультама (осполот) в дозе 200 мг 2 раза в день, регулярные занятия с психологом и дефектологом.

Пациентка была повторно госпитализирована в возрасте 13 лет в сентябре 2018 г. для контроля эффективности

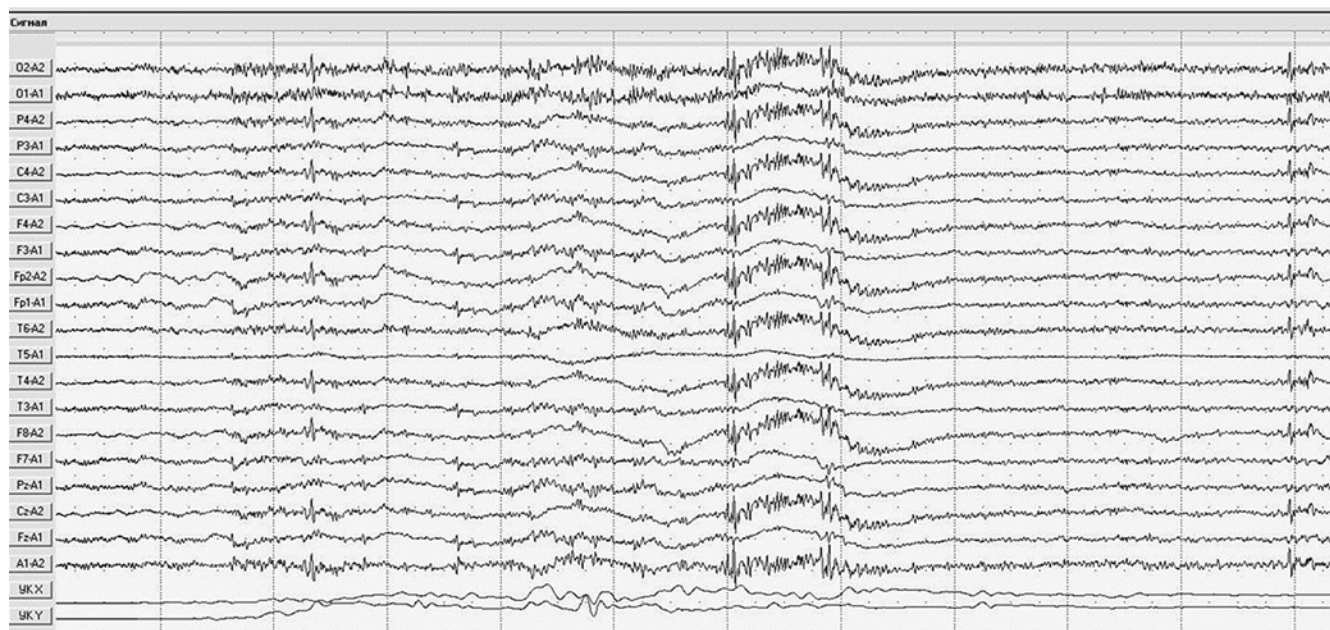


Рис. 3. Пациентка 2, 13 лет. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг. Регистрируется эпилептиформная активность в лобных, височных отведениях справа, по морфологии соответствующая доброкачественным эпилептиформным паттернам детства

Fig. 3. Patient 2, 13 years old. Video electroencephalography monitoring. Epileptiform activity morphologically similar to benign epileptiform discharges of childhood is recorded in the right frontal and temporal leads

лечения. Жалоб не предъявляет, головные боли не отмечает. Принимает осполот в дозе 400мг/сут с марта 2018 г.

В неврологическом статусе: недостаточность конвергенции с 2 сторон. Асимметрия лица. Мышечный тонус в конечностях с тенденцией к гипотонии. Сухожильные рефлексы с рук, коленные, ахилловы оживлены, равномерны. Статика и координация в норме (отмечается улучшение при выполнении координаторных проб). При ориентировочном тестировании когнитивных нарушений не выявлено.

Результаты обследования. При продолженном ЭЭГ-мониторировании в течение 20 ч (сентябрь 2018 г.) во время бодрствования и ночного сна регистрируется эпилептиформная активность в лобных, височных отведениях справа в виде комплексов, по морфологии соответствующих ДЭПД, с индексом до 12 % (динамика положительная).

Консультация нейропсихолога (сентябрь 2018 г.). Инструкции выполняет хорошо. Проявляет интерес к исследованию. Темп психических процессов несколько замедлен. Психические процессы истощаемы. Внимание снижено, неустойчиво. Память в пределах нормы. IQ по WISC вербальный — 106, невербальный — 92, общий — 98, с мозаичным когнитивным снижением (ассоциация функциональных нарушений с правым полушарием головного мозга). Практичность мышления в пределах нормы. Мышление с тенденцией к вязкости, обстоятельности. Процессы обобщения и отвлечения с некоторым снижением. Умение дифференцировать существенное

от второстепенного в пределах нормы. Зрительно-моторная координация в норме. Процессы анализа и синтеза несколько снижены. На первый план выходит мозаичное снижение когнитивных функций с положительной динамикой.

По результатам осмотра и обследования отмечается улучшение. Рекомендовано продолжить прием осполота в прежней дозе в течение 6 мес с дальнейшим контролем видео-ЭЭГ-мониторинга, регулярные занятия с дефектологом.

Таким образом, коррекция синдрома мозаичного снижения когнитивных функций сопровождалось купированием головной боли напряжения и значительным снижением индекса ДЭПД на ЭЭГ. Отсутствие регистрации ДЭПД при первичном обследовании диктует необходимость в пролонгированных и повторных записях ЭЭГ.

Выводы

Регистрация ДЭПД на ЭЭГ у детей требует детального клинического, логопедического, патопсихологического, генетического исследования для исключения взаимосвязи с рядом синдромов психоневрологических расстройств детства. Понимание патогенетической сущности этих синдромов облегчает гипотеза функциональной дезинтеграции мозга, обусловленной персистенцией ДЭПД на ЭЭГ. Изменение терапевтической тактики в соответствии с данной теорией расширяет возможности врача.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Белоусова Е.Д. Факторы риска, тактика лечения и прогноз судорожного синдрома и эпилепсии у детей с церебральным параличом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 43 с. [Belousova E.D. Risk factors, treatment strategy, and prognosis of convulsive syndrome and epilepsy in children with cerebral palsy. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2004. 43 p. (In Russ.)].
2. Блейхер В.М., Крук И.В. Толковый словарь психиатрических терминов. Воронеж: НПО «МОДЭК», 1995. 640 с. [Bleykher V.M., Kruk I.V. Explanatory dictionary of psychiatric terms. Voronezh: NPO «MODEK», 1995. 640 p. (In Russ.)].
3. Боровиков К.С. Фокальная эпилепсия детского возраста со структурными изменениями в мозге и доброкачественными эпилептиформными паттернами на ЭЭГ (ФЭДСИМ-ДЭПД): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. [Borovikov K.S. Focal childhood epilepsy with structural brain changes and benign epileptiform discharges on EEG (FECSCBEDC): Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2018. (In Russ.)].
4. Гасто А. Терминологический словарь по эпилепсии. Часть I. Определения. Женева: ВОЗ, 1975. С. 63. [Gastaut A. Dictionary of epilepsy. Part I. Definitions. Geneva: WHO, 1975. P. 63. (In Russ.)].
5. Глухова Л.Ю., Мухин К.Ю. Аутистический эпилептиформный регресс и его лечение. В кн.: Расстройства спектра аутизма: медикаментозная и психолого-педагогическая помощь. Львов: Издательство «Мс», 2014. С. 106–112. [Glukhova L.Yu., Mukhin K.Yu. Autistic epileptiform regression and its treatment. In: Autism spectrum disorders: medical and psychological assistance. Lvov: Ms Publishing, 2014. Pp. 106–112. (In Russ.)].
6. Ермоленко Н.А., Бахтин И.С., Бучнева И.А. Нужно ли лечить пациентов с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста без эпилептических приступов? Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):7–13. [Ermolenko N.A., Bakhtin I.S., Buchneva I.A. Shall we treat patients with benign epileptiform discharges of childhood without epileptic seizures? Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):7–13. (In Russ.)] DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-7-13.
7. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 278 с. [Zenkov L.R. Non-paroxysmal epileptic disorders. Moscow: Medpress-Inform, 2007. 278 p. (In Russ.)].
8. Карлов В.А. Эпилептическая энцефалопатия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006;106(2):4–12. [Karlov V.A. Epileptic encephalopathy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2006;106(2):4–12. (In Russ.)].
9. Лебединский В.В. Нарушения психического развития в детском возрасте: Учеб. пособие для студ. психол. фак. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 144 с. [Lebedinskiy V.V. Disorders of mental development in children: training manual for psychology students. Moscow: Publishing center «Akademiya», 2003. 144 p. (In Russ.)].
10. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные нарушения детского возраста и их специфичность. В кн.: Эпилепсия: атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. С. 277–288. [Mukhin K.Yu. Benign epileptiform discharges of childhood and their specificity. In: Epilepsy: atlas of electroclinical diagnosis. Moscow: Alvares Publishing, 2004. Pp. 277–288. (In Russ.)].
11. Мухин К.Ю. Доброкачественные эпилептиформные паттерны детства и ассоциированные с ними состояния. Русский журнал детской неврологии 2018;13(3):7–24. [Mukhin K.Yu. benign epileptiform discharges of childhood and associated conditions. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2018;13(3):7–24. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2018-13-3-7-24.
12. Мухин К.Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция и схожие синдромы. В кн.: Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. С. 390–426. [Mukhin K.Yu. Cognitive epileptiform disintegration and similar syndromes. In: Epileptic encephalopathies and similar syndromes in children. Moscow: ArtServis Ltd, 2011. Pp. 390–424. (In Russ.)].
13. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Макиевская Е.Р. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна с фокусом на электроэнцефалографические критерии. Русский журнал детской неврологии 2017;12(1):21–35. [Mukhin K.Y., Glukhova L.Y., Makievskaya E.R. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep with a focus on electroen-
- cephalographic criteria. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(1):21–35. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-21-35.
14. Мухин К.Ю., Кузьмич Г.В., Балканская С.В. и др. Особенности эпилептиформной активности на ЭЭГ у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией и детским церебральным параличом при отсутствии эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;7(2):71–6. [Mukhin K.Yu., Kuzmich G.V., Balkanskaya S.V. et al. Characteristics of epileptiform activity on EEG in children with periventricular leukomalacia and cerebral palsy in the absence of epilepsy. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2012;7(2):71–6. (In Russ.)].
15. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Мионов М.Б. и др. Эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом медленного сна: диагностические критерии, дифференциальный диагноз и подходы к терапии. М., 2005. 32 с. [Mukhin K.Yu., Petrukhin A.S., Mironov M.B. et al. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow-wave sleep: diagnostic criteria, differential diagnosis and approaches to therapy. Moscow, 2005. 32 p. (In Russ.)].
16. Ноговицын В.Ю., Нестеровский Ю.Е., Осипова Г.Н. и др. Полиморфизм электроэнцефалографического паттерна доброкачественных эпилептиформных нарушений в детстве. Журнал неврологии и психиатрии. им. С.С. Корсакова 2004;104(10):48–56. [Nogovitsyn V.Yu., Nesterovskiy Yu.E., Osipova G.N. et al. Polymorphic electroencephalography patterns of benign epileptiform discharges of childhood. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2004;104(10):48–56. (In Russ.)].
17. Садеков И.А., Поляков А.В., Садекова И.В. и др. Синдромы нарушения поведения и речевого развития, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства на электроэнцефалограмме. Русский журнал детской неврологии 2017;12(1):36–40. [Sadekov I.A., Polyakov A.V., Sadekova I.V. et al. Syndromes of behavioral and speech disorders associated with benign epileptiform discharges of childhood on electroencephalogram. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2017;12(1):36–40. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-36-40.

18. Degen R., Holthausen H., Pieper T. et al. Benign epileptic discharges in patients with lesional partial epilepsies. *Pediatr Neurol* 1999;20(5):354–9.
19. Doose H., Baier W.K. Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 1989;149:152–8.
20. Doose H., Neubauer B.A., Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord* 2000;2(Suppl 1):45–9.
21. Doose H., Neubauer B.A., Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG – developmental disorders and epilepsy. *Neuropediatrics* 1996;27(5):227–41.
22. Dulac O., Milh M., Holmes G.L. Brain maturation and epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2013;111:441–6.
23. Gastaut Y. Un element deroutant de la semiologie electroencephalographique: les points prerolandique sans signification focale. *Rev Neurol (Paris)* 1952;87:488–90.
24. Mukhin K.Yu., Mironov M.B., Borovikov K.S. et al. Unexpected favorable prognosis in children with focal epilepsy due to perinatal brain damage. *Epilepsia* 2015;56(Suppl 1):173.
25. Tuchman R. Autistic regression and epilepsy. Fifty years of Landau–Kleffner syndrome. Alden Biesen, Belgium. November, 2–4, 2007.

Благодарность. Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору К.Ю. Мухину за научную консультацию и исправления в рукописи и главному врачу ДКЦ, к.м.н. Л.А. Мальцевой за административную поддержку исследования.

Acknowledgment. We thank Professor K.Yu. Mukhin for his consultation and editing the article and L.A. Maltseva, chief doctor of Children's Clinical Center for administrative support.

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.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании и публикацию полученных данных.

Compliance with patient rights. The parents of the patients signed an informed consent to participate in the study and publish the data obtained.

Статья поступила: 18.05.2020. **Принята к публикации:** 25.07.2021.

Article submitted: 18.05.2020. **Accepted for publication:** 25.07.2021.

Клинико-генетические параллели в изучении врожденных поражений головного мозга, не сопровождающихся эпилепсией

П.Л. Соколов¹, Н.В. Чебаненко², А.Г. Притыко¹, П.А. Романов¹

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119620 Москва, ул. Авиаторов, 38;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Павел Леонидович Соколов psok.sci@gmail.com

Введение. Проблема предупреждения развития грубых врожденных поражений головного мозга и их успешного лечения более чем актуальна сейчас и не потеряет актуальности долгое время. Известно, что в каждом 3-м случае развития церебрального паралича (ЦП) выявить основной патогенетический фактор не удается. Это определяет активность поиска генных механизмов формирования данного фенотипа. G. McMichael и соавт. одними из первых выделили актуальные направления влияния генов на формирование фенотипа ЦП.

Цель исследования – изучить влияние генных детерминант на формирование фенотипа ЦП, не сопровождающегося эпилепсией.

Материалы и методы. Мы распределили по группам детерминируемых отдельных физиологических процессов аномалии генома, выявленные у 18 пациентов с фенотипом ЦП. Генетические мутации были подтверждены методами секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) и трио по Сэнгеру. Для исследования были взяты образцы венозной крови пациентов.

Результаты и обсуждение. Гены из различных групп по детерминантам в различной степени ассоциированы с формированием фенотипа грубого врожденного поражения головного мозга. Распределение особенностей фенотипа пациентов и распределение случаев по детерминирующим группам осуществляется с признаками физиологического и морфологического соответствия. «Карта детерминант» в патогенезе грубых врожденных поражений головного мозга отличается своеобразием, заключающемся в присутствии в ней одних групп генов и отсутствием других. В патогенез вовлечены генетически детерминированные нарушения таких процессов, как деление клетки и нейроонтогенез, различные аспекты клеточного обмена, в том числе те, нарушение которых приводит к формированию болезней накопления, трансмембранный транспорт, обмен нейромедиаторов и функционирование синапсов, образование и функционирование цитоскелета. Пороки развития головного мозга ассоциированы большей частью с детерминантами регуляции образования и функционирования цитоскелета, нейроонтогенеза, а также процессов деления клетки.

Выводы. Генетически детерминированные ЦП представляют собой универсальный фенотип, реализующий разнонаправленное воздействие генома. Воздействие генома не распространяется на энергетическое обеспечение клетки, рибосомальный синтез и функционирование комплекса Гольджи. При отсутствии в картине заболевания эпилепсии не отмечается влияние генов группы каналопатий.

Ключевые слова: врожденные поражения мозга, детский церебральный паралич, генетика

Для цитирования: Соколов П.Л., Чебаненко Н.В., Притыко А.Г., Романов П.А. Клинико-генетические параллели в изучении врожденных поражений головного мозга, не сопровождающихся эпилепсией. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):46–54. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-46-54.

Clinical and genetic parallels in congenital brain lesions without epilepsy

P.L. Sokolov¹, A.G. Prityko¹, N.V. Chebanenko², P.A. Romanov¹

¹Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voyno-Yasenetsky Department of Healthcare of Moscow; 38 Aviatorov St., Moscow 119620, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Pavel Leonidovich Sokolov psok.sci@gmail.com

Background. The problem of preventing the development of gross congenital brain lesions and their successful treatment is more than relevant now. It is known that approximately in every third case of the development of congenital cerebral palsy (CP), it is impossible to identify the main pathogenetic factor. This determines the activity of the search for gene mechanisms for the formation of this phenotype. G. McMichael et al. were among the first to identify the most relevant directions of the influence of genes on the formation of the CP phenotype.

Objective: to study the influence of gene determinants on the formation of the phenotype of CP, which is not accompanied by epilepsy.

Materials and methods. Gene abnormalities in 18 patients with CP were divided into groups of determinable physiological processes. Genetic mutations were confirmed by next generation sequencing (NGS) and Sanger trio methods. For the study, samples of the patients' venous blood were taken.

Results and discussion. The analysis showed that genes from different groups by determinants are to varying degrees associated with the formation of the CP phenotype. The "map of determinants" in the pathogenesis of CP is specific. The pathogenesis involves genetically determined disorders of cell division and neuroontogenesis (neuronal migration, sprouting, myelination, partly apoptosis), cell metabolism, including those whose disturbance leads to the formation of storage diseases, transmembrane transport, the exchange of neurotransmitters and the functioning of synapses, the formation of and the functioning of the cytoskeleton, as well as the regulation of immunity and oncogenesis. Malformations of the brain are more often associated with determinants of the regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton, neuroontogenesis, as well as the processes of cell division (chromatin modification, transcription, replication). The pathogenesis of congenital cerebral palsy does not involve (according to our data) the determinants of canalopathy, energy supply of the cell, intracellular synthesis with the Golgi complex, and ribosomal synthesis.

Conclusions. Genetically determined CP is a universal phenotype that implements the multidirectional effect of the genome. The influence of the genome does not apply to the energy supply of the cell, ribosomal synthesis and the functioning of the Golgi complex. In the absence of epilepsy in the phenotype, there is no influence of the genes of canalopathies.

Key words: cerebral palsy, congenital brain lesions, genetics

For citation: Sokolov P.L., Prityko A.G., Chebanenko N.V., Romanov P.A. Clinical and genetic parallels in congenital brain lesions without epilepsy. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):46–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-46-54.

Введение

Проблематика тяжелых врожденных поражений головного мозга в течение многих лет не теряет актуальности. С расширением наших познаний не только в клинических, но и в базисных дисциплинах значимость этой проблемы возрастает. Парадоксальность данной проблемы в современной науке определяется сочетанием признанной бесперспективности лечения проявлений грубого неврологического дефицита традиционными методами с бурным прогрессом в изучении патогенетических механизмов и первыми результатами успешной геной терапии.

С определенной долей осторожности можно констатировать, что около 70 % случаев развития церебрального паралича (ЦП) определяются такими вполне понятными факторами, как недоношенность и гипоксически-ишемическое поражение мозга. Однако в 30 % случаев выявить этиологический фактор развития церебрального паралича не представляется возможным, что определяет многолетний интерес к исследованию генетических аспектов генеза данной патологии [7].

До недавнего времени лишь 1–2 % случаев врожденных ЦП (в основном семейных) связывались с патогенными вариантами [18]. Сейчас же бурное развитие методик секвенирования позволило выявить

генетическую детерминированность в более широком понимании [10, 12, 13].

В настоящее время имеется большое количество доказательств, подтверждающих значительную роль генетических факторов в формировании ЦП. Все большее число исследований выявляет возможные варианты генетических нарушений в семьях с ЦП, а также в отдельных спорадических случаях. Методы массового параллельного секвенирования в настоящее время помогают клиницистам в постановке молекулярных диагнозов, предоставляя в будущем возможности для индивидуального лечения и принятия обоснованных репродуктивных решений [20]. 14 % случаев ЦП определяются геномными мутациями, до 31 % — имеют клинически значимые изменения количества копий, весомую лепту вносят исследования полиморфизмов и экспрессии генов.

Интеграция данных о вариативности генома и идущее широким фронтом описание функциональных элементов генома, а также появившиеся возможности в оценке глобальной транскрипции позволяют понять влияние генетической вариативности на экспрессию генов [8].

Несомненность участия в патогенезе врожденных ЦП генетических механизмов подтверждается широкими популяционными когортными исследованиями [19].

Растущее количество генетических исследований показывает связь развития ЦП с наследственными факторами. Последние достижения массового параллельного секвенирования позволяют получить упорядоченные знания о человеческом геноме достаточно быстро и не столь затратно, как ранее. Вполне вероятно, что будут выявлены новые гены, ассоциированные с развитием ЦП, поскольку все больше исследователей и клиницистов используют этот подход к изучению случаев заболевания с неясными причинами. С расширением наших знаний об основных патофизиологических механизмах развития ЦП растет и вероятность разработки геномно-управляемых методов лечения данной патологии [9].

Ассоциированные с фенотипом ЦП мутации могут как находиться в генах, известных своей связью с формированием фенотипа заболевания, так и формироваться *de novo*. Высокая эффективность поиска определяется технологиями секвенирования.

В числе первых была выявлена ассоциация с развитием фенотипа ЦП гена глутаматдекарбоксилазы (*GAD1*) [9]. В последующем была выявлена ассоциация генов *KANK1* [11], *AP4M1* [17], *DAAM1* [16], *SLC19A3* [11, 13, 21]. Выявлена ассоциация формирования фенотипа ЦП с нарушениями регуляции обмена ГАМК и ГАМК-рецепции [22]. Обобщение данных о 200 пациентах с этой делецией позволило выявить распределение ассоциированных нарушений: задержка развития (73 % случаев), речевые расстройства (67 %), задержка развития моторных функций (42 %), синдром дефицита внимания/дефицита внимания и гиперактивности (35 %) и расстройство аутистического спектра (27 %) [6].

А.М. Matthews и соавт. провели секвенирование экзона у 50 отобранных пациентов с атипичным ЦП из 49 семей. Основным критерием отбора пациентов было нарушение двигательной функции с ранним началом — с рождения до достижения годовалого возраста. Точный молекулярный диагноз был установлен у 65 % из 50 пациентов. По данным проведенных исследований были выделены гены, ассоциированные с каждым из критериев. Наиболее выраженные ассоциации касались ментальной недостаточности (46/49, 94 %) для генов *AKT3*, *ASXL1*, *ATPIA3*, *ATP8A2*, *CHRNA1*, *CSTB*, *DGKZ*, *EHMT1*, *EPHA4*, *GCDH*, *GNAO1*, *ITPA*, *KANK1*, *KCNJ6*, *KIDINS220*, *KMT2C*, *MECP2 ACP8*, *NAA10*, *NBAS*, *PAK3*, *PALM*, *PLP1*, *PLXNA2*, *RANBP2*, *SCN3A*, *SPAST*, *TBCK*, *TCF4*, *TMEM67*, *TUBB4A*, *WDR45 ACP7&ACP24*; патологических изменений в неврологическом статусе (мышечной гипертензии, атаксии или периодических ухудшений в неврологическом статусе) (42/48, 88 %) для генов *AKT3*, *ASXL1*, *ATPIA3*, *ATP8A2*, *CSTB*, *DGKZ*, *EHMT1*, *EPHA4*, *GCDH*, *GNAO1*, *ITPA*, *KANK1*, *KCNJ6*, *KIDINS220*, *MECP2 ACP8*, *NAA10*, *NBAS*, *PAK3*, *PALM*, *PLP1*, *PLXNA2*, *RANBP2*, *SCN3A*, *SPAST*; аномалий в биохимическом или нейротрансмиссерном профилях

(37/49, 76 %) для генов *AKT3*, *ATPIA3*, *CHRNA1*, *CSTB*, *DGKZ*, *EHMT1*, *GCDH*, *GNAO1*, *ITPA*, *KANK1*, *KCNJ6*, *KIDINS220*, *KMT2C*, *MECP2 ACP8 & ACP14*, *NAA10*, *NBAS*, *PAK3*, *PALM*, *PLXNA2*, *SCN3A*, *TBCK*, *TUBB4A*, *WDR45*, *ACP7*, *ACP24* и нетипичной для ЦП нейровизуализационной картины (37/50, 74 %) для генов *AKT3*, *ASXL1*, *ATPIA3*, *CHRNA1*, *CSTB*, *DGKZ*, *EPHA4*, *GCDH*, *GNAO1*, *ITPA*, *KANK1*, *KIDINS220*, *KMT2C*, *MECP2*, *ACP8*, *ACP14*, *NBAS*, *PAK3*, *PALM*, *PLP1*, *PLXNA2*, *SCN3A*, *TCF4*, *TUBB4A*, *WDR45*, *ACP7* [14].

Число выявленных генных ассоциаций непрерывно растет, и вместе с ним растет необходимость упорядочивания этой информации и поиска закономерностей во влиянии генома на формирование фенотипа врожденного поражения центральной нервной системы. В отдельных работах проводились попытки выявления векторов детерминирования.

Так, G. McMichael и соавт. выделили такие направления воздействия ассоциированных генов, как навигация аксонов при спраутинге, участие в белковых внутрисинаптических взаимодействиях и непосредственное участие в синаптической передаче [15].

Цель исследования — изучение влияния генных детерминант на формирование фенотипа ЦП, не сопровождающегося эпилепсией.

Материалы и методы

Исследована группа детей с фенотипом ЦП, включавшая 18 пациентов в возрасте от 1 до 16 лет. Мальчиков — 8, девочек — 10. Распределение по возрасту: 1–3 года — 7 пациентов (мальчиков — 2, девочек — 5); 4–5 лет — 4 пациента (мальчиков — 2, девочек — 2); 9–14 лет — 3 пациента (мальчиков — 1, девочек — 2); 15–16 лет — 4 пациента (мальчиков — 3, девочек — 1). Спастические формы ЦП наблюдались у 5 пациентов, дискинетическая форма с дистонией — у 5 пациентов, дискинетическая форма с хореоатетозом — у 4 пациентов, атаксическая форма ЦП — у 4 пациентов.

Генетические варианты были подтверждены методами секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) и трио по Сэнгеру у пробанда и его биологических родителей. Для исследования были взяты образцы венозной крови пациентов. Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов QIAGEN (США) в соответствии с протоколом производителя. Массовое параллельное секвенирование проводили с использованием секвенатора Illumina NextSeq500. Обработка данных выполняли по проприетарному алгоритму, включающему выравнивание на референсную последовательность, коллинг и аннотацию вариантов. Определение клинической значимости вариантов проводили с учетом рекомендаций ACMG (Американский колледж медицинской генетики и геномики) и соответствия фенотипа пациента признакам заболевания, связанного с геном, мутация в котором была обнаружена.

Гены с выявленными аномалиями распределяли по признаку общности детерминируемых функций на 13 групп (табл. 1).

Главным критерием отнесения к той или иной группе был основной детерминируемый признак. При наличии нескольких детерминируемых признаков в качестве основного был выбран тот, который оказал определяющее влияние на фенотип в конкретном случае.

Результаты

Все дети исследованной группы имели выраженный моторный дефицит. У 10 (55,6 %) пациентов он выражался 5-м уровнем по шкале «Система классификации больших моторных функций» (Gross Motor Function Classification System, GMFCS), у 8 (44,4 %) пациентов — 4-м уровнем GMFCS.

Столь же глубок был и дефект интеллектуально-мнестических функций: тяжелая умственная отсталость была констатирована у 12 (66,7 %) пациентов, средней степени выраженности — у 6 (33,3 %). Легких форм ментального дефицита выявлено не было (табл. 2).

Как и ожидалось при планировании исследования, пороки развития головного мозга в исследованной группе встречались часто — более чем в половине случаев, а именно у 11 (61 %) пациентов.

У 11 детей была выявлена патология зрения, приведшая к его существенному снижению. При этом у детей, не имевших существенной патологии зрения, пороков развития головного мозга не было выявлено, что позволяет думать о сопряженности данных изменений в тератогенезе и органическом характере поражения зрительного анализатора.

Таблица 1. Группировка генов по принципу детерминируемых функций

Table 1. Gene grouping by determinants

Группа генов Group of genes	Детерминанта Determinable features
GASM	Общие аспекты регуляции обмена веществ в клетке General aspects of the regulation of cell metabolism
GSD	Регуляция процессов, расстройство которых приводит к формированию болезней накопления Regulation of processes, the disorder of which leads to the formation of storage diseases
RMF	Регуляция функции митохондрий Regulation of mitochondrial function
CT	Регуляция толерантности клетки к внешним воздействиям (гипоксии, ишемии, экзогенной интоксикации и т. д.) Regulation of cell tolerance to external influences (hypoxia, ischemia, exogenous intoxication, etc.)
CS	Регуляция образования и функционирования цитоскелета Regulation of the formation and functioning of the cytoskeleton
NOG	Регуляция нейроонтогенеза (нейрональной миграции, спрутинга, синаптогенеза, миелинизации и апоптоза) Regulation of neuroontogenesis (neuronal migration, sprouting, synaptogenesis, myelination and apoptosis)
GC	Регуляция внутриклеточного транспорта и секреции (функционирования комплекса Гольджи) Regulation of intracellular transport and secretion (functioning of the Golgi complex)
ECM	Регуляция транспорта через наружную мембрану клетки Regulation of transport across the external membrane of the cell
ENM	Регуляция возбудимости нейрональной мембраны (функции ионных каналов) Regulation of the excitability of the neuronal membrane (function of ion channels)
RPS	Регуляция рибосомального белкового синтеза Regulation of ribosomal protein synthesis
NTS	Регуляция обмена нейромедиаторов и функционирования синапсов Regulation of the exchange of neurotransmitters and the functioning of synapses
IOG	Регуляция иммунитета и онкогенеза Regulation of immunity and oncogenesis
CMTR	Управление модификациями хроматина, процессами транскрипции и репликации Control of chromatin modifications, transcription and replication processes

Таблица 2. Особенности фенотипа пациентов с тяжелым перинатальным поражением головного мозга, не сопровождающимся эпилепсией ($n = 18$)

Table 2. Phenotypic traits of patients with severe perinatal brain lesions not accompanied by epilepsy ($n = 18$)

Признак (патология) Pathological sign	Число пациентов Number of patients
Порок развития мозга Brain malformation	11
Патология зрения Vision pathology	11
Патология слуха Hearing pathology	7
Патология слуха и зрения Vision and hearing pathology	3
Умственная отсталость: Mental retardation:	18
умственная отсталость, тяжелая severe mental retardation	12
умственная отсталость, средняя moderate retardation	6
умственная отсталость, легкая mild retardation	0
нормальный интеллект normal intellect	0
GMFCS:	18
GMFCS 1–3	0
GMFCS 4	8
GMFCS 5	10

Примечание. GMFCS (Gross Motor Function Classification System) – Система классификации больших моторных функций.

Note. GMFCS – Gross Motor Function Classification System.

В 3 случаях патология зрения была ассоциирована с патологией слуха – разной степени выраженности нейросенсорной тугоухостью, в 4 случаях снижение слуха не ассоциировалось с патологией органа зрения.

Причины развития тугоухости при тяжелом поражении головного мозга могут быть гипоксически-ишемическими, инфекционными либо дизонтогенетическими. Данных в пользу перенесенной гипоксии, сопоставимой по тяжести с выраженностью неврологического дефицита, у участвующих в исследовании детей получено не было. Данные в пользу перенесенного внутриутробно нейроинфекционного процесса также отсутствовали, а потому в качестве причины тугоухости мы склонны рассматривать только дизонтогенез, в нашем случае – на фоне генетической патологии.

В процессе обследования у всех пациентов были выявлены аномалии генома (табл. 3).

При анализе распределения пациентов по детерминируемым группам генов (см. табл. 3) в 2 группах число пациентов было максимальным (8 пациентов, 44,4 %). Из них 4 пациента (гены *LAMBI*, *ARX*) оказались в группе, детерминирующей процессы нейроонтогенеза (миграции, спраутинга, миелинизации, отчасти апоптоза (*NOG*)), 4 пациента (гены *ARID1B*, *STAG2*, *MECP2*, *CENPJ*) – в группе, детерминирующей управление процессами деления клетки (*CMTR*).

В группе генов, регулирующих формирование цитоскелета (*CS*), было 3 пациента (ген *TUBB4A*, синоним *DYT4*).

По 2 пациента были в группах генов: регулирующих трансмембранный транспорт (*ECM*) (гены *WDR81*, *SPAST*), регулирующих различные аспекты клеточного обмена и приводящих к формированию болезней накопления (*GSD*) (гены *GLDC*, *MCOLN1*) и регулирующих обмен нейромедиаторов и функционирование синапсов (*NTS*) (гены *DDC*, *PRSS12*).

Таблица 3. Распределение по группам детерминант выявленных генных вариантов при церебральном параличе ($n = 18$)

Table 3. Distribution by groups of determinants of the identified gene disorders in congenital cerebral palsy without epilepsy ($n = 18$)

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Patients with anomalies	Детерминанта Determinable features
GSD	2	<i>GLDC</i>	1	Глициндекарбоксилаза Glycinedecarboxylase
		<i>MCOLN1</i>	1	Катионный канал транзитного рецепторного потенциала (TRP-каналы) Transient receptor potential cation channel (TRP channels)
CS	3	<i>TUBB4A</i>	3	Тубулин Tubulin

Окончание табл. 3
End of table 3

Группа генов Group of genes	Число пациентов Number of patients	Ген Gene	Число пациентов с выявленными аномалиями Patients with anomalies	Детерминанта Determinable features
NOG	4	<i>LAMB1</i>	3	Субъединица бета-1-ламинина The beta 1 subunit of laminin
		<i>ARX</i>	1	Регулятор транскрипции Transcription regulator
ECM	2	<i>WDR81</i>	1	Эндолизосомный перенос Endolysosomal transfer
		<i>SPAST</i>	1	Спастин Spastin
NTS	2	<i>DDC</i>	1	Декарбоксилаза ароматических аминокислот Aromatic amino acid decarboxylase
		<i>PRSS12</i>	1	Сериновая протеаза 12 Serine protease 12
IOG	1	<i>UBE4B</i>	1	Сборка мультиубиквитиновой цепи Assembly of the multi-ubiquitin chain
CMTR	4	<i>ARID1B</i>	1	Ремоделирование хроматина Chromatin remodeling
		<i>STAG2</i>	1	Разделение сестринских хроматид во время деления клетки Separation of sister chromatids during cell division
		<i>MECP2</i>	1	Метилирование ДНК DNA methylation
		<i>CENPJ</i>	1	Центромерный белок J Centromeric protein J
<i>Всего</i> <i>Total</i>	18	14	18	—

И, наконец, к группе генов, имеющих отношение к регуляции онкогенеза и иммунного статуса (IOG), был отнесен лишь 1 пациент (ген *UBE4B*).

Ни одного случая не было зафиксировано в следующих группах: регулирование функций митохондриального аппарата (RMF), регуляция процессов повреждения клеток при внешних воздействиях (в том числе при гипоксии — ишемии) (СТ), регуляция процессов внутриклеточной секреции и внутриклеточного транспорта (функционирования комплекса Гольджи) (GC), регуляция возбудимости нейрональной мембраны (ENM) и регуляция процессов синтеза белка рибосомами (RPS).

Особый интерес вызывает отсутствие заинтересованности генов, регулирующих толерантность к воздействию факторов перинатального риска. При анализе материнского и перинатального анамнеза нам не удалось выявить значимой их отягощенности,

равно как и частота патологического течения родов не превышала таковую в популяции.

Пороки развития головного мозга были представлены в половине случаев (9 пациентов) и лишь у детей, у которых были выявлены гены из групп GSD, CS, NOG, ECM и CMTR (табл. 4).

Наибольшее число случаев пороков развития головного мозга ожидаемо было в группе регуляции процессов деления клетки (CMTR). Два пациента — из группы регуляции процессов нейроонтогенеза (нейрональной миграции, спраутинга, синаптогенеза, миелинизации, отчасти апоптоза), по 1 — в группах регуляции процессов образования и функционирования цитоскелета (CS), участия в процессах, приводящих к формированию болезней накопления (GSD) и регуляции транспортирующей функции наружной клеточной мембраны (ECM).

Таблица 4. Распределение пороков развития головного мозга у пациентов с церебральными параличами, не страдающих эпилепсией, по группам генных детерминант

Table 4. Distribution of cerebral malformations in patients with cerebral palsy without epilepsy by groups of gene determinants

Группа детерминант Determinant group	Число пациентов Number of patients
GASM	0
GSD	1
RMF	0
CT	0
CS	1
NOG	2
GC	0
ECM	1
ENM	0
RPS	0
NTS	0
IOG	1
CMTR	4

Обсуждение

Распределение генов на группы, исходя из механизмов их влияния, или детерминирования определенных признаков, было предпринято G. McMichael и соавт., выделившими такие направления воздействия ассоциированных генов, как навигация аксонов при спраутинге, участие в белковых внутрисинаптических взаимодействиях и непосредственное участие в синаптической передаче [15]. Мы сочли возможным распределить по группам большой объем данных по генам, ассоциированным с развитием фенотипа грубых перинатальных поражений мозга. Правильность методического подхода к анализу генных влияний на формирование фенотипа ЦП подтвердили полученные данные. Так, наибольшее число пороков развития центральной нервной системы было выявлено в группах управления транскрипцией, репликацией и модификациями хроматина (CMTR), регуляции процессов нейроонтогенеза (NOG) и функционирования цитоскелета (CS). Объединенные в них гены детерминируют процессы деления клетки и основные процессы нейроонтогенеза. Конечно, это вполне ожидаемый результат, тем не менее мы склонны рассматривать его как подтверждение правильности разделения детерминант на группы именно таким образом, каким оно было проведено. Более того, наши находки — концентрация пороков развития в круге детерминант деления клетки и процессов образования

и функционирования цитоскелета — говорят, в том числе, и о логичности и «биологичности» предложенной нами классификации компонентов нейротропного генома по группам детерминант. Группы детерминант избирались эмпирически, а полученные в дальнейшем данные у наших пациентов иллюстрируют биологическую обоснованность такого их выделения и возможность применения этих положений на практике.

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что дети с фенотипом ЦП, не страдающие эпилепсией, имеют определенную «карту генной заинтересованности». Среди процессов, детерминируемых генетически, мы можем назвать деление клетки и нейроонтогенез (миграция, спраутинг, миелинизация, отчасти апоптоз); различные аспекты клеточного обмена, в том числе те, нарушение которых приводит к формированию болезней накопления; трансмембранный транспорт, обмен нейромедиаторов и функционирование синапсов.

Кроме того, в патогенез данной патологии вовлечены гены, детерминирующие образование и функционирование цитоскелета.

Известно, что микротрубочки представляют собой белковые полимеры тубулина и являются действительно трубочками, т.е. протяженными и полыми внутри структурами. Они служат основным компонентом клеточного каркаса, сохраняющего форму стабильной по конфигурации фиксированной клетки. В клетках переменной конфигурации цитоскелет имеет звездчатую структуру, создающую возможности для изменения ее формы; в отростках клеток (в нашем случае — аксонах нейронов) микротрубочки конгломерируются в длинные, продольно ориентированные пелети. Интересен тот факт, что «утилизация» деградировавших микротрубочек осуществляется с прямым участием комплекса Гольджи (при этом гены, детерминирующие его функцию, в нашем исследовании выявлены не были).

Кроме того, возникает вполне понятная мотивация к объединению детерминант цитоскелета и клеточного деления. По нашему мнению, делать это сейчас нецелесообразно. Поскольку вслед за этим появится желание включить в общую детерминанту и группу GC, ведь комплекс Гольджи активно участвует в деградации микротрубочек. За этим последуют детерминанты белкового синтеза на рибосомах и т.д. Однако детерминанты комплекса Гольджи оказались незадействованными в ассоциациях с пороками развития мозга, равно как и детерминанты белкового синтеза и многие другие.

По поводу участия в формировании фенотипа ЦП детерминанты иммунитета и онкогенеза возникает множество вопросов, требующих выяснения. Почему в процессах развития и регуляции функции нервной ткани так или иначе присутствуют группы этих генов? Причем процессы регуляции онкогенеза иммунного статуса задействованы также в эпигенетических влияниях. Эти вопросы ждут анализа и более углубленного исследования,

и, возможно, иммунные детерминанты окажутся связанными патогенетическими взаимовлияниями с иммунопатологическими процессами, следы которых широко описаны К.А. Семеновой и соавт. [1–5].

При этом нам не удалось выявить заинтересованности целых групп генов, детерминирующих возбудимость нейрональной мембраны, а также и ряда других детерминант, уже упомянутых: энергетического обеспечения клетки, регуляции функционирования комплекса Гольджи со всем его функционалом и рибосомального синтеза. Иными словами, из патогенеза ЦП в данной группе во многом исключаются процессы внутриклеточного метаболизма и энергетического обеспечения, и максимальная ответственность ложится на детерминанты нейроонтогенетического ряда и процессов деления клетки, что еще более наглядно указывает на дизонтогенетическую природу данной патологии. Мы можем сделать предварительный вывод о том, что грубая патология центральной нервной системы в данном случае является практически «чистым» следствием нарушения генных влияний на нейроонтогенез и функционирование головного мозга. При этом такие процессы, как рибосомальный синтез белка, внутриклеточная секреция и внутриклеточный транспорт, а также регуляция возбудимости нейрональной мембраны практически не задействуются.

Особо хотелось бы остановиться на незадействованности генов, оказывающих влияние на возбудимость нейрональной мембраны, нарушение функции которых приводит к так называемым каналопатиям, проявляющимся эпилептическими процессами, зачастую резистентными к терапии. При отборе группы дети с текущим эпилептическим процессом были исключены осознанно именно для того, чтобы проследить взаимосвязь между наличием ЦП и каналопатией, — т.е. возможно ли участие каналопатии в патогенезе ЦП, не сопровождающегося эпилептическим процессом. Получается, что нет. На вопрос о взаимосвязи эпилептического процесса и фенотипа ЦП (и наоборот, фенотипа ЦП и эпилептического процесса), надеемся, более подробно ответят исследования того же дизайна, проводимые в настоящее время на группе детей с ЦП, страдающих различными формами эпилепсии.

Выводы

Проведенные исследования позволили (с некоторой долей осторожности) сформулировать следующие выводы:

1. В формирование фенотипа грубого врожденного поражения центральной нервной системы вовлечено множество генов.
2. Гены, вовлеченные в формирование этого фенотипа, классифицируются по группам в зависимости от общности детерминируемых ими физиологических процессов.
3. Гены из различных групп по детерминантам в различной степени ассоциированы с формированием фенотипа грубого врожденного поражения центральной нервной системы.
4. Распределение особенностей фенотипа пациентов и распределение случаев по детерминирующим группам осуществляются с признаками физиологического и морфологического соответствия.
5. «Карта детерминант» в патогенезе грубых врожденных поражений головного мозга отличается своеобразием, заключающимся в присутствии в ней одних групп генов и отсутствием других.
6. В патогенез данной патологии вовлечены генетически детерминированные нарушения таких процессов, как деление клетки и нейроонтогенез (миграция, спраутинг, миелинизация, отчасти апоптоз); различные аспекты клеточного обмена, в том числе те, нарушение которых приводит к формированию болезней накопления; трансмембранный транспорт, обмен нейромедиаторов и функционирование синапсов, образование и функционирование цитоскелета.
7. Вовлечение детерминанты регуляции иммунитета и онкогенеза, отмеченное в единичном случае, требует активной дальнейшей проработки с целью исключения или выявления ее заинтересованности.
8. Пороки развития головного мозга ассоциированы большей частью с детерминантами регуляции образования и функционирования цитоскелета, нейроонтогенеза, а также процессов деления клетки (модификации хроматина, транскрипции, репликации).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Левченкова В.Д., Борисенко О.В., Деревягин В.И. Морфологическая основа патологии двигательных функций у больных с перинатальным повреждением центральной нервной системы. Вестник практической неврологии 1997;(3):77–80. [Levchenkova V.D., Borisenko O.V., Derevyagin V.I.

Morphological basis of pathology of motor functions in patients with perinatal damage to the central nervous system. Vestnik Prakticheskoi Nevrologii = Bulletin of Practical Neurology 1997;(3):77–80. (In Russ.).

2. Левченкова В.Д., Борисенко О.В., Земцова Н.И., Деревягин В.И. Архитекто-

ника коркового отдела двигательного анализатора у больных с внутриутробным и родовым повреждением головного мозга. Пластичность нервной системы, сборник научных трудов. Выпуск 18. Москва, 1989. С. 30–31. [Levchenkova V.D., Borisenko O.V., Zemtsova N.I., Derevyagin V.I. Architectonics

- of the cortical section of the motor analyzer in patients with intrauterine and birth brain damage. Plasticity of the nervous system (collection of scientific papers). Issue 18. Moscow, 1989. Pp. 30–31. (In Russ.).
3. Семенов А.С. Исследование спектра антигенспецифических реакций у больных ДЦП и влияние на него метода динамической проприоцептивной коррекции. В кн.: Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. М.: Издательство «Антидор», 1999. 236 с. [Semenov A.S. Investigation of the spectrum of antigen-specific reactions in patients with cerebral palsy and the influence of the method of dynamic proprioceptive correction on it. In: Rehabilitation treatment of patients with the residual stage of infantile cerebral palsy. Moscow: Izdatelstvo "Antidor", 1999. 236 p. (In Russ.).]
 4. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. М.: Издательство «Антидор», 1999. 71 с. [Semenova K.A. Rehabilitation treatment of patients with residual stage of infantile cerebral palsy. Moscow: Izdatelstvo "Antidor", 1999. 71 p. (In Russ.).]
 5. Семенова К.А., Потанова И.Н., Левченкова В.Д. Поражение головного мозга у детей первых 2 лет жизни с перинатальной энцефалопатией и тяжелым течением детского церебрального паралича. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1981;(10): 1141–6. [Semenova K.A., Potanova I.N., Levchenkova V.D. Brain damage in children of the first 2 years of life with perinatal encephalopathy and severe cerebral palsy. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov 1981;(10):1141–6. (In Russ.).]
 6. Butler M.G. Clinical and genetic aspects of the 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion disorder. J Intellect Disabil Res 2017;61(6): 568–79. DOI: 10.1111/jir.12382.
 7. Fahey M.C., MacLennan A.H., Kretschmar D. et al. The genetic basis of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2017;59(5): 462–9. DOI: 10.1111/dmcn.13363.
 8. Haraksingh R.R., Snyder M.P. Impacts of variation in the human genome on gene regulation. J Mol Biol 2013;425(21):3970–7. DOI: 10.1007/s13258-018-0729-6.
 9. Hyde T.M., Lipska B.K., Ali T. et al. Expression of GABA signaling molecules KCC2, NKCC1, and GAD1 in cortical development and schizophrenia. J Neurosci 2011;31:11088–95. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1234-11.2011.
 10. Jeong H., Huh H.J., Youn J. et al. Ataxia-telangiectasia with novel splicing mutations in the ATM gene. Ann Lab Med 2014;34(1):80–4. DOI: 10.3343/alm.2014.34.1.80.
 11. Kakinuma N., Zhu Y., Wang Y. et al. Kank proteins: structure, functions and diseases. Cell Mol Life Sci 2009;66:2651–9. DOI: 10.1007/s00018-009-0038-y.
 12. Kasapkar C.S., Akar M., Ozbek M.N. et al. Mutations in BTBD9 gene causing biotinidase deficiency: a regional report. J Pediatr Endocrinol Metab 2015;28(3–4):421–4. DOI:10.1515/jpem-2014-0056.
 13. MacLennan A.H., Thompson S.C., Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. Am J Obstet Gynecol 2015;213(6):779–88. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.034.
 14. Matthews A.M., Blydt-Hansen I., Al-Jabri B. et al. Atypical cerebral palsy: genomics analysis enables precision medicine. Genet Med 2019;21(7):1621–8. DOI: 10.1038/s41436-018-0376-y.
 15. McMichael G., Bainbridge M.N., Haan E. et al. Whole-exome sequencing points to considerable genetic heterogeneity of cerebral palsy. Mol Psychiatry 2015;20(2):176–82. DOI: 10.1038/mp.2014.189.
 16. McMichael G., Girirajan S., Moreno-De-Luca A. et al. Rare copy number variation in cerebral palsy. Eur J Hum Genet 2014;22(1):40–5. DOI: 10.1038/ejhg.2013.93.
 17. Moreno-De-Luca A., Helmers S.L., Mao H. et al. Adaptor protein complex-4 (AP-4) deficiency causes a novel autosomal recessive cerebral palsy syndrome with microcephaly and intellectual disability. J Med Genet 2011;48:141–4. DOI: 10.1136/jmg.2010.082263.
 18. Moreno-De-Luca A., Ledbetter D.H., Martin C.L. Genomic insights into the etiology and classification of the cerebral palsies. Lancet Neurol 2012;11:283–92. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70287-3.
 19. Tollnes M.C., Wilcox A.J., Lie R.T., Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. BMJ 2014;349:g4294. DOI: 10.1136/bmj.g4294.
 20. Van Eyk C.L., Corbett M.A., MacLennan A.H. The emerging genetic landscape of cerebral palsy. Handb Clin Neurol 2018;147:331–42. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00022-1.
 21. Vernau K., Napoli E., Wong S. et al. Thiamine deficiency-mediated brain mitochondrial pathology in Alaskan Huskies with mutation in SLC19A3.1. Brain Pathol 2015;25(4):441–53. DOI: 10.1111/bpa.12188.
 22. Zhu Q., Ni Y., Wang J. et al. Identification of pathways and genes associated with cerebral palsy. Genes Genomics 2018;40(12):1339–49. DOI: 10.1007/s13258-018-0729-6.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.Л. Соколов / P.L. Sokolov: <https://orcid.org/0000-0002-0625-1404>
Н.В. Чебаненко / N.V. Chebanenko: <https://orcid.org/0000-0002-7231-0249>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. Н.В. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы».
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Scientific and Practical Center for Specialized Assistance for Children named after N.V. Voino-Yasensky Department of Healthcare of Moscow.

Статья поступила: 13.05.2021. **Принята к публикации:** 05.09.2021.
Article submitted: 13.05.2021. **Accepted for publication:** 05.09.2021.

Нейropsychологические механизмы расстройств чтения и письма у младших школьников

А.С. Саблева

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»; Россия, 150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108

Контакты: Анна Сергеевна Саблева asabl@rambler.ru

Введение. В настоящее время повышается интерес к проблеме диагностики трудностей обучения грамоте у детей младшего школьного возраста, что обусловлено развитием научного знания в междисциплинарной парадигме, а также значительной распространенностью трудностей в овладении письменной речью у детей. Многолетние наблюдения показывают наличие синдрома нейropsychологических нарушений у детей с расстройствами чтения и письма, что, по нашему мнению, обуславливает необходимость исследования в междисциплинарном клинико-педагогическом аспекте.

Цель исследования – факторный анализ механизма нарушения и динамики течения расстройства, его типизация с учетом фактора развития в срезе освоения программного учебного материала.

Материалы и методы. В группу испытуемых вошло 10 учеников 2–5-х классов, впервые обратившихся к специалистам в связи с расстройством формирования школьных навыков.

Результаты. Результаты диагностики показали наличие нейropsychологических факторов, обуславливающих нарушения письменной речи: кинетический; фактор произвольной регуляции психической деятельности; модально-специфические факторы; кинестетический; пространственный; нейродинамический; симультанный и сукцессивный факторы; фактор межполушарного взаимодействия. По частоте встречаемости доминирует нейродинамический фактор, а также фактор межполушарного взаимодействия. Отмечены признаки нарушения в глубинных отделах мозга, подкорковых структурах в виде «разлитой» стволовой симптоматики (в 2 случаях результаты электроэнцефалографического исследования показали диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с признаками раздражения подкорково-диэнцефальных структур в виде синхронизации основного ритма). Соответственно, выявлена группа симптомов преимущественно подкоркового происхождения: общее снижение темпа, проблемы включения в работу, быстрое утомление, падение продуктивности, нарастание числа кинетических и слухоречевых трудностей, а также пространственных дефицитов.

Выводы. Отсутствие специально организованной коррекционной работы при наличии у детей нейropsychологического синдрома обуславливает закрепление нарушений чтения и письма, приводит к усложнению и изменению симптоматики в процессе освоения учебного материала. Понимание нейropsychологических механизмов возникновения расстройств чтения и письма и их течения имеет решающее значение для дифференциальной диагностики, терапии и комплексной коррекции.

Ключевые слова: расстройства чтения и письма, нейropsychологические механизмы, синдром, факторный анализ

Для цитирования: Саблева А.С. Нейropsychологические механизмы расстройств чтения и письма у младших школьников. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):55–62. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-55-62.

Neuropsychological mechanisms underlying reading and writing disorders in primary school children

A.S. Sableva

K.D. Ushinskiy Yaroslavl State Pedagogical University; 108 Respublikanskaya St., Yaroslavl 150000, Russia

Contacts: Anna Sergeevna Sableva asabl@rambler.ru

Background. There has been an increasing interest to the diagnostics of learning difficulties in primary school children, which is associated with scientific advances in the interdisciplinary paradigm and high prevalence of difficulties with writing among children. Long-term observations demonstrate the presence of neuropsychological disorders in children with reading and writing disorders, which, in our opinion, necessitates further investigation in the interdisciplinary clinical and pedagogical aspect.

Objective: to perform factor analysis of the mechanism underlying initial development of the disorder and its dynamics, to identify its types considering the development factor in the context of mastering the educational material.

Materials and methods. This study included 10 children of 2nd–5th forms who visited specialists for the first due to learning difficulties.

Results. We have identified several neuropsychological factors that caused problems with writing, including kinetic factor; factor of deliberate regulation of mental activity; modal-specific factors; kinesthetic factor; spatial factor; neurodynamic factor; simultaneous and successive factors; factor of interhemispheric interaction. The most common were the neurodynamic factor and the factor of interhemispheric interaction. We also observed signs of disorders in the deep parts of the brain, subcortical structures in the form of diffuse stem symptoms (in 2 cases, electroencephalography showed diffuse changes in the bioelectric activity of the brain with signs of irritation of the subcortical-diencephalic structures, in particular, synchronization of the main rhythm). We have identified a number of symptoms (primarily originating from the subcortex), such as general decrease in pace, problems with starting to work, rapid fatigue, decreasing productivity, an increase in the number of kinetic and auditory-speech difficulties, and spatial deficits.

Conclusion. The lack of specially organized management in children with neuropsychological syndrome reinforces reading and writing disorders and leads to aggravation and alteration of symptoms during learning. Understanding of neuropsychological mechanisms underlying reading and writing disorders and their course is crucial for differential diagnosis, therapy, and comprehensive correction.

Key words: reading and writing disorders, neuropsychological mechanisms, syndrome, factor analysis

For citation: Sableva A.S. Neuropsychological mechanisms underlying reading and writing disorders in primary school children. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-55-62.

Введение

Опыт международных исследований в области логопедии и нейропсихологии свидетельствует о растущем интересе к вопросам диагностики трудностей обучения грамоте детей младшего школьного возраста. Во многом это обусловлено развитием научного знания в междисциплинарной парадигме, а также распространенностью у детей трудностей в овладении письменной речью.

По данным разных авторов, в России дисграфия встречается у 10–25 % младших школьников. В ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России констатируют, что около 10 % учеников массовой школы и до 50 % учеников вспомогательной школы страдают специфическими нарушениями чтения и письма. В других странах с алфавитными системами письма распространенность дисграфии также велика: от 5 % в Бельгии, Великобритании, Греции; до 15 % в Финляндии, США (M. Snowling et al., 2000) [22].

С первых дней обучения ребенка в школе возникает противоречие между постоянно растущими требованиями, предъявляемыми к его поведению, вниманию, памяти, мышлению, речи, и актуальным уровнем его развития. Безусловно, данное противоречие является движущей силой развития, однако по мере возрастания требований возникают и трудности ребенка в освоении программного материала (в частности по русскому языку), а также чтения и письма как форм речи и видов деятельности. Характер и степень проявления таких трудностей во многом зависят от степени овладения новыми навыками, от амплификационных возможностей ребенка, уровня его психоречевого и психофизического развития, сформированности гностико-праксических, языковых, метаязыковых способностей и ряда других операций, являющихся базисом успешного овладения чтением и письмом.

Природа нарушений письма и чтения полиэтиологична, в ее основе лежат конституциональные особенности, экзогенные повреждающие воздействия, а также условия обучения и лингвистические особенности письменной речи языка.

При этом факторы, обуславливающие нарушения процесса письма и чтения, имеют морфофункциональную и/или органическую основу.

Проблема выявления факторов возникновения нарушений письма и чтения в отечественных исследованиях освещается в прогностическом и технологическом аспектах [2, 4, 7, 11, 13]; представлена характеристика групп трудностей при обучении чтению (Н.П. Локалова) и письму [8, 12], и факторов, определяющих готовность первоклассников к школе [10]; выделены факторы дефицита нейродинамических компонентов деятельности у детей с трудностями обучения [3, 9, 14]; отмечена тесная связь между показателями скорости переработки информации и формированием беглого чтения и т.п. [1].

Зарубежные исследования также дают представление о факторах рисках и базовых функциях, лежащих в основе процессов чтения и письма [17, 18, 21, 23], и на этой основе раскрывают эффективные стратегии обучения школьников [15, 16, 20, 22]. Так, G. Reid выделяет нейробиологические (Neurobiological Factors) и дидактогенные (Educational Factors) группы факторов, обуславливающие трудности обучения [20].

В практике оказания диагностико-консультативной помощи к специалистам обращаются и проходят обследование дети, как правило, уже имеющие выраженные нарушения чтения и письма в течение достаточно длительного времени и в связи с этим нуждающиеся в комплексной диагностике. В таком случае изучение механизмов нарушения у детей 8 лет и старше оказывается особенно затруднительно, поскольку

к моменту обращения базовые механизмы заслоняются новыми патологическими механизмами, надстроенными на их основе.

Многолетние наблюдения показывают наличие синдрома нейропсихологических нарушений у детей с дисграфией и дислексией. В данной ситуации представляется очевидным применение нейропсихологического анализа в диагностике таких детей. Однако в междисциплинарном аспекте логопедии и нейропсихологии существует дефицит исследований, раскрывающих роль нейропсихологического фактора в дифференциальной диагностике и коррекции расстройств чтения и письма у младших школьников, что и определило проблему исследования.

Методологической основой исследования послужили представления А.Р. Лурия о факторе как структурной единице высших психических функций, наличии общего фактора у различных функций и о том, что выделение общих факторов способствует гораздо более глубокому анализу структуры психических процессов.

Мы предполагаем, что выявление недостаточно сформированного фактора в качестве слабого звена, которое обнаруживает себя в дефиците сразу нескольких психических процессов (нейропсихологический синдром), позволяет уточнить механизм нарушения процессов овладения чтением и письмом и определить мишень своевременной коррекционной помощи ребенку с трудностями в обучении. Исходя из этого, ключевыми **целями исследования** являлись факторный анализ механизма нарушения, а также анализ динамики течения нарушения и его типизация с учетом фактора развития в срезе освоения программного учебного материала.

Материалы и методы

В группу испытуемых ($n = 10$) вошли дети младшего школьного возраста (учащиеся 2–5-х классов), впервые

обратившиеся к специалистам с проблемой расстройства развития школьных навыков (предварительное заключение: F81 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения, 1992 г.).

С целью выяснения механизмов возникновения у детей трудностей в обучении нами выбран прогностический путь диагностики не отдельных психических процессов, а компонентов, которые создают базис для их развития с точки зрения нейропсихологии.

В основу разработки диагностического инструментария были положены полинаучный и нейропсихологический синдромный факторный подходы к анализу механизмов нарушения чтения, письма и оценке уровня сформированности функционального базиса. Соответственно, факторный (синдромный) анализ применен для дифференциации неспецифических нарушений и специфических расстройств чтения (F81.0) и спеллингования (F81.1).

Диагностика, проводимая логопедом и нейропсихологом, имела целью оценку речевого и интеллектуального развития, определение психоорганической симптоматики, оценку реакции ребенка на трудности в обучении и включала анализ нейропсихологических механизмов (факторов), лежащих в основе специфических нарушений процесса овладения чтением и письмом.

Процедура диагностики формализована, определены критерии оценки и маркеры нарушения, применен стандартный набор заданий нейропсихологической диагностики [5, 6], проведен анализ показателей функционального состояния структур мозга по результатам электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования.

Анализ результатов диагностики также опирался на представления о взаимосвязи различных участков коры головного мозга с разными видами нарушений письменной речи (табл. 1).

Таблица 1. Взаимосвязь различных участков коры головного мозга с разными видами нарушений письменной речи

Table 1. Association between different parts of the cortex and different writing disorders

Локализация Location	Нарушения процесса письма Writing disorder
Левая височная доля, связанная с восприятием и пониманием речи на основе дискретного анализа Left temporal lobe is associated with speech perception and comprehension based on discrete analysis	Трудности письма, осуществляемого на слух Difficulties with writing by ear
Заднецентральные области левого полушария, синтезирующие кинестические ощущения Posterior central areas of the left hemisphere that produce kinesthetic sensations	Управление движением через артикуляционные системы речи Motion control via articulation systems of speech
Теменно-затылочные отделы Parietooccipital areas	Пространственные нарушения письма Spatial writing disorders
Премоторная область коры Premotor cortex	Сохранение моторного образа слова и соблюдение чередования и последовательности букв Motor image of the word is preserved; correct sequence of letters
Левая лобная доля Left frontal lobe	Сохранение замысла при письме The idea is preserved during writing

В основу сопоставления результатов диагностики и описания структуры нарушения положен факторный анализ объяснения.

Результаты

Анализ диагностических данных позволил выделить следующие нейропсихологические факторы, лежащие в основе психической деятельности и особенно значимые для ее формирования в детском возрасте и обуславливающие нарушения письменной речи: кинетический фактор; фактор произвольной регуляции психической деятельности; модально-специфические факторы; кинестетический фактор; пространственный фактор; нейродинамический фактор; симультанный и сукцессивный факторы; фактор межполушарного взаимодействия (табл. 2).

Опишем некоторые случаи нарушения с характеристикой речевого и нейропсихологического статуса детей.

Клинический случай 1

Пациентка, 9 лет, 3-й класс общеобразовательной школы.

Причина обращения: парциальные трудности в учебе, связанные с медлительностью.

Уровень произвольной саморегуляции в когнитивной, моторной, эмоциональной сферах достаточный. Тем не менее наблюдаются негрубые флуктуации работоспособности, которые, вероятнее всего, связаны с нестабильным уровнем активации (снижение нейродинамики); это проявляется частой зевотой в условиях нарастания интеллектуальной нагрузки, «качанием» ног, т. е. тонус психической активности избирательный. Периодически требуется мотивирующая помощь. В конце обследования девочке было трудно включиться в деятельность, она сидела в неподвижной задумчивой позе, не моргая. Мотивирующая помощь помогла включиться в задание.

Профиль латеральной организации типичный.

Двигательная сфера. В динамическом праксисе: правая рука — трудности автоматизации (сбои,perseverации), пациентка использует самокоррекцию; в левой руке — аналогично. В графической пробе — трудности серийной организации двигательного акта (отрывает ручку от листа). Реципрокные координации — в начале, умеренное отставание одной руки, далее успешно,

Таблица 2. Показатели частоты встречаемости нейропсихологических факторов нарушения у младших школьников с дисграфией, дислексией

Table 2. Frequency of neuropsychological factors of disorders in primary school children with dysgraphia, dyslexia

Фактор Factor	Локализация Location	Частота встречаемости, % Frequency, %
Кинетический фактор Kinetic factor	Премоторные отделы мозга Premotor areas of the brain	57,0
Фактор произвольной регуляции психической деятельности Factor of deliberate regulation of mental activity	Лобные отделы мозга Frontal lobes	57,0
Модально-специфические факторы Modal-specific factors	Затылочная, височная и теменная области коры Occipital, temporal, and parietal areas of the cortex	28,5
Кинестетический фактор Kinesthetic factor	Обширная теменная область Extensive parietal area	14,0
Пространственный фактор Spatial factor	Зона ТРО (зона перекрытия на границе между затылочными, височными и постцентрными областями) TRO area (area of junction between the occipital, temporal, and postcentral regions)	42,8
Нейродинамический фактор Neurodynamic factor	Глубинные отделы мозга Deep areas of the brain	71,4
Симультанный и сукцессивный факторы, фактор межполушарного взаимодействия Simultaneous and successive factors; factor of interhemispheric interaction	Соответственно, правое полушарие, левое полушарие, комиссуры мозга (мозолистое тело) Right hemisphere, left hemisphere, brain's commissures (corpus callosum), respectively	71,4

при закрытых глазах — сбой. Кинестетический праксис — по зрительному и кинестетическому образцу успешно. Оральный праксис — успешно. Конструктивный праксис (копирование пространственно-ориентированных фигур и предметов) — успешно. Пространственный праксис (пробы Хеда) — единичные ошибки с самокоррекцией, в целом успешно. Реакция выбора — 1 ошибка по типу импульсивности.

Нейропсихологический статус. Снижение нейродинамического компонента психической активности (по типу «разлитой» стволовой симптоматики), трудности программирования, регуляции и контроля собственной деятельности. Все показатели мнестической и интеллектуальной деятельности соответствуют возрасту.

Речевой статус. Все компоненты речевой функции (звукопроизношение, фонематический слух, слоговая структура, номинативная функция) сохранены. Навык чтения сформирован. Дисграфия по типу регуляторной, дизорфография.

Клинический случай 2

Пациент, 11 лет, 5-й класс общеобразовательной школы.

Причина обращения: трудности освоения программы по русскому языку, медлительность, трудности включения, низкая продуктивность деятельности. Во время обследования контактен, при выполнении проб — усиление вербализации с развернутыми комментариями; темп работы низкий.

Профиль межполушарной асимметрии: правосторонние латеральные предпочтения в моторной и сенсорной сферах. В гностической сфере отмечается тенденция к амбидекстрии. Выраженный дефицит внимания и контроля во всех сферах деятельности с ригидностью и трудностями переключения. Низкая продуктивность произвольной деятельности с тенденцией к дезорганизации при увеличении объема и темпа подачи материала. Трудности самостоятельного произвольного построения, удержания и выполнения программ интеллектуальной деятельности.

Двигательная сфера. Нарушение межполушарных взаимодействий на моторном уровне. Трудности удержания и переключения двигательной программы. Слухотворная координация — выраженная интерференция, трудности переключения и слабость контроля (пробы на реципрокную координацию, асимметричные постукивания, динамический праксис).

Зрительно-пространственный гнозис и праксис. Трудности анализа и синтеза зрительно-пространственной информации (кубики Кооса).

Нейропсихологический статус. Первично страдающие факторы: дефицит сенсомоторного базиса развития, дефицит функций произвольной регуляции.

Речевой статус. Все компоненты речевой функции (звукопроизношение, фонематический слух, слоговая

структура, номинативная функция) сохранены. Навык чтения сформирован. Дисграфия по типу регуляторной, дизорфография.

Клинический случай 3

Пациентка, 9 лет, 2-й класс общеобразовательной школы.

Причина обращения: парциальные трудности в учебе (письмо, чтение).

Латеральный профиль типичный.

Нейропсихологический статус. Выявляются отчетливые симптомы дисфункции подкорковых образований мозга с вторичным влиянием на лобно-височные структуры. Ряд симптомов указывают на дисфункцию задних отделов правого полушария мозга (дефицит оптико-пространственного восприятия) и теменно-премоторных отделов (кинестетический праксис). Присутствуют симптомы, указывающие на функциональную несформированность межполушарного взаимодействия. Все показатели мнестических и интеллектуальных функций сформированы в соответствии с возрастом.

Речевой статус. Шифр по МКБ-10: F81.0. Специфическое расстройство чтения. F81.1. Специфическое расстройство spellings.

Клинический случай 4

Пациент 8 лет, 2-й класс общеобразовательной школы.

Профиль латеральной организации нетипичный, левшество в сенсорных асимметриях; мануальное предпочтение — праворукий.

Нейропсихологический статус. Выявляется группа симптомов преимущественно подкоркового происхождения: общее снижение темпа, проблемы включения в работу, быстрое утомление, падение продуктивности, рост числа кинетических и слухоречевых (на уровне звукового анализа) трудностей, а также пространственных дефицитов. Трудности межполушарного взаимодействия.

Речевой статус. Диспрактическая (моторная) дисграфия. Дизартрия.

Приводим результаты нейропсихологического обследования в сопоставлении с данными о функциональном состоянии структур мозга (результаты ЭЭГ-исследования) у детей, имеющих не только специфические расстройства чтения, письма, но и в целом смешанные расстройства учебных навыков.

Клинический случай 5

Пациент 8 лет, 2-й класс общеобразовательной школы.

Причина обращения: трудности усвоения образовательной программы, неусидчивость, отвлекаемость, эмоциональная неустойчивость, послоговое чтение. На момент обращения установлен диагноз: F92.0. Смешанные расстройства поведения и эмоций.

Нейропсихологический статус. Первичная заинтересованность подкорковых структур мозга, обеспечивающих баланс нейродинамических процессов (возбуждения и торможения). Вторичная слабость передних структур, обеспечивающих регуляторные процессы, недостаточная функциональная сформированность межполушарных взаимодействий.

Результаты ЭЭГ-исследования. Отмечается относительное увеличение индекса тета-активности в передних отделах. Уровень внутриполушарной интеграции биоэлектрических процессов снижен в альфа-частотном диапазоне; уровень межполушарной интеграции снижен в альфа-тета- и бета-диапазонах в теменных и передних отделах соответственно (по сравнению с показателями банка данных возрастной нормы).

Заключение. Частота основного ритма представлена по возрасту. Отмечаются диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с признаками раздражения подкорково-дисцифальных структур в виде синхронизации основного ритма. Типичной патологической активности (эпилептиформной активности и регионального замедления) не выявлено.

Речевой статус. Шифр по МКБ-10: F81.0. Специфическое расстройство чтения. F81.1. Специфическое расстройство спеллингования (дисграфия на почве нарушения языкового анализа и синтеза).

Клинический случай 6

Пациент 10 лет, 3-й класс общеобразовательной школы (класс для детей с речевыми нарушениями).

Причина обращения: трудности усвоения адаптивной образовательной программы.

Латеральный профиль смешанный. В моторной сфере: преобладание в мануальных пробах левосторонних выборов по руке, пишет, рисует правой рукой; в сенсорной сфере: ведущие левое ухо и глаз.

Нейропсихологический статус. Выявляется выраженная нейропсихологическая симптоматика с недостаточной компенсаторной динамикой: дисфункция подкорковых (преимущественно стволовых) образований (энергетический фактор). Функциональная недостаточность межполушарного и внутриполушарного взаимодействия (межмодальный и межсигнальный синтез). Дисфункция лобных структур (кинестический, регуляторный факторы).

Результаты ЭЭГ-исследования. Доминирует нерегулярный альфоподобный ритм в виде отдельных групп, слабо модулированный, преимущественно в задних отделах. Бета-активность представлена широко, диффузно. Тета-ритм доминирует во всех отведениях, регистрируется диффузно, преимущественно в теменно-затылочных отделах, амплитудой 70–90 мкВ. Отмечаются билатерально-синхронные всплески колебаний тета- и дельта-диапазона в затылочных отведениях амплитудой фонового уровня. При функциональных нагрузках реакция активации слабо выражена; гипервентиляция вызывает всплески диффузной тета- и дельта-активности.

Заключение. Биоэлектрическая активность с признаками дисфункции структур головного мозга. Эпилептиформной активности не зарегистрировано (табл. 3).

Речевой статус. Шифр по МКБ-10: F80. Специфическое расстройство речи и языка (F80.0, F80.01). F81.1. Специфическое расстройство спеллингования (смешанная дисграфия: артикуляторно-акустическая, оптико-кинестическая).

Таблица 3. Результаты электроэнцефалографического исследования пациента 10 лет с выделением маркеров нарушения*

Table 3. Results of electroencephalography of a 10-year-old male patients with the identification of disorder markers*

Показатель электроэнцефалографического исследования Electroencephalography parameters	Маркеры нарушения Markers of the disorder
Тета-ритм доминирует во всех отведениях, регистрируется диффузно, преимущественно в теменно-затылочных отделах, амплитудой 70–90 мкВ Theta rhythm prevails in all leads; it is recorded diffusely, primarily in the parietal-occipital areas with an amplitude of 70–90 μV	Сигнализирует о патологических изменениях в коре головного мозга Indicates pathological changes in the cerebral cortex
Билатерально-синхронные всплески колебаний тета- и дельта-диапазона в затылочных отведениях амплитудой фонового уровня Bilateral synchronous bursts of theta- and delta-oscillations in the occipital leads with the background level amplitude	Фиксирование тета-волн в фоновой записи в состоянии бодрствования свидетельствует о сниженном функциональном состоянии головного мозга и органических повреждениях различного генеза Fixation of theta waves in the background recording during wakefulness indicates a reduced functional state of the brain and organic damage of various origins
При функциональных нагрузках реакция активации слабо выражена; гипервентиляция вызывает всплески диффузной тета- и дельта-активности At functional tests, the activation reaction is weak; hyperventilation causes bursts of diffuse theta and delta activity	Фиксация дельта-активности во время бодрствования свидетельствует об органическом повреждении головного мозга и о снижении его функционального состояния Fixation of delta activity during wakefulness indicates organic lesions to the brain and its decreased functional capacities

*Мнение редакции в отношении трактовки результатов ЭЭГ-исследования может не совпадать с мнением автора статьи.

*The opinion of the editorial board regarding the interpretation of the EEG results may differ from the opinion of the authors.

Обсуждение

Анализ частоты встречаемости факторов нарушения показал, что самыми распространенными являются нейродинамический фактор, который служит обеспечению баланса возбуждения и торможения, т.е. гармоничной нейродинамики, необходимой для успешного протекания всех психических процессов, и фактор межполушарного взаимодействия.

Мы также отчетливо видим признаки нарушения в глубинных отделах мозга, подкорковых структурах в виде «разлитой» стволовой симптоматики. Так, в 2 случаях из 10 результаты ЭЭГ-исследования показали диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с признаками раздражения подкорково-диэнцефальных структур в виде синхронизации основного ритма. Так, выявляется группа симптомов преимущественно подкоркового происхождения: общее снижение темпа, проблемы включения в работу, быстрое утомление, падение продуктивности, рост числа кинетических и слухоречевых трудностей, а также пространственных дефицитов, трудности межполушарного взаимодействия.

Наши данные находят подтверждение в недавно опубликованных исследованиях международной группы экспертов из Дрездена, которые указывают, что люди с дислексией имеют слаборазвитую структуру, которая находится не в коре головного мозга, а на стадии подкорковой обработки, а именно связь между левой слуховой, чувствительной к движению *planum temporale* (центр Вернике) и левым слуховым таламусом (медиальные колленчатые тела) [19].

Результаты исследования показывают, что отсутствие специально организованной коррекционной работы при наличии у детей нейропсихологического синдрома не только обуславливает закрепление нарушений чтения и письма, но и приводит к усложнению и изменению симптоматики в процессе освоения учебного материала, что, в свою очередь, может привести к стойкой школьной неуспеваемости в целом. Последнее влияет на формирование личности ребенка, его эмоционально-волевую сферу и поведение.

Очевидна необходимость проведения междисциплинарных исследований по проблемам своевременного выявления детей младшего школьного возраста группы риска и диагностики детей, имеющих признаки нарушения письменной речи, с целью профилактики, ранней коррекции и выбора эффективной стратегии обучения таких детей.

Выводы

Понимание нейропсихологических механизмов возникновения и течения дислексии и дисграфии у детей будет иметь решающее значение для дифференциальной диагностики, терапии и комплексной коррекции. Мы ожидаем, что наши результаты инициируют новые исследования в научном сообществе, поскольку они показывают роль нейропсихологических механизмов (факторов) в возникновении расстройств чтения и письма у детей и тем самым актуализируют важность нейрологопедической коррекции данного вида нарушений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Агрис А.Р. Проявления дефицита активационных компонентов деятельности у детей с трудностями обучения. Культурно-историческая психология 2012;(2):29–35. [Agris A.R. Manifestations of the deficiency of activation components of activity in children with learning difficulties. Kulturno-istoricheskaya psikhologiya = Cultural and Historical Psychology 2012;(2):29–35. (In Russ.)].
2. Алмазова А.А., Бабина Г.В., Любимова М.М. и др. Выявление факторов риска возникновения нарушений письма и чтения: технологический и прогностический аспекты. Интеграция образования 2018;22(1):151–65. [Almazova A.A., Babina G.V., Lyubimova M.M. et al. Identification of risk factors for writing and reading disorders: technological and prognostic aspects. Integratsiya obrazovaniya = Integration of Education 2018;22(1):151–65. (In Russ.)].
3. Ахутин Т.В., Иншакова О.Б. Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников. М.: В. Секачев, 2008. 128 с. [Akhutina T.V., Inshakova O.B. Neuropsychological diagnostics and assessment of writing and reading skills in primary school children. Moscow: V. Sekachev, 2008. 128 p. (In Russ.)].
4. Баль Н.Н., Захарченя И.А. Обследование чтения и письма у младших школьников. Минск: Ураджай, 2001. 75 с. [Bal N.N., Zakharchenya I.A. Assessment of writing and reading skills in primary school children. Minsk: Uradzhay, 2001. 75 p. (In Russ.)].
5. Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования. СПб.: Речь, 2005. 400 с. [Bizyuk A.P. Compendium of neuropsychological examination methods. Saint Petersburg: Rech, 2005. 400 p. (In Russ.)].
6. Глоzman Ж.М., Соболева А.Е. Нейропсихологическая диагностика детей школьного возраста. М.: НИЦ детской нейропсихологии им. А.Р. Лурия, 2014. 177 с. [Glozman Zh.M., Soboleva A.E. Neuropsychological diagnostics in school-children. Moscow: A.R. Luria Research Center of Pediatric Neuropsychology, 2014. 177 p. (In Russ.)].
7. Дмитрова Е.Д. Дизорфография учащихся средней и старшей школы: Диагностика и коррекция. Практическая психология и логопедия 2005;(1):34–38. [Dmitrova E.D. Dysorhography in secondary and high school students: diagnosis and correction. Prakticheskaya psikhologiya i logopediya = Practical Psychology and Speech Therapy 2005;(1):34–38. (In Russ.)].

8. Елецкая О.В., Тараканова А.А., Шукин А.В. Особенности неречевых процессов у школьников с нарушениями письма. М.: Национальный книжный центр, 2017. 288 с. [Eletskaia O.V., Tarakanova A.A., Shchukin A.V. Specific characteristics of non-speech processes in schoolchildren with writing disorders. Moscow: National Book Center, 2017. 288 p. (In Russ.)].
9. Еремеева В.Д. Типы латеральности у детей и нейрофизиологические основы индивидуальной обучаемости. Вопросы психологии 1989;(6):128–35. [Eremeeva V.D. Types of laterality in children and the neurophysiological basis of individual learning capacity. Voprosy psikhologii = Problems in Psychology 1989;(6):128–35. (In Russ.)].
10. Иванова А.Е. Факторы, определяющие готовность первоклассников к школе: выявление региональных особенностей. Вопросы образования 2016;(4): 84–105. [Ivanova A.E. Factors determining the readiness of children for school: identification of region-specific characteristics. Voprosy obrazovaniya = Educational Studies 2016;(4):84–105. (In Russ.)].
11. Иншакова О.Б. Проблемные вопросы изучения нарушений письма у младших школьников общеобразовательных школ. Практическая психология и логопедия 2003;1(2):37–41. [Inshakova O.B. Problematic issues of studying writing disorders in primary school students. Prakticheskaya psikhologiya i logopediya = Practical Psychology and Speech Therapy 2003;1(2):37–41. (In Russ.)].
12. Комарова В.В., Милостивенко Л.Г., Сумченко Г.М. Соотношение дисграфических и орфографических ошибок младших школьников с нарушениями речи. Патология речи: история изучения, диагностика, преодоление. СПб.: Образование, 1992. С. 106–117. [Komarova V.V., Milostivenko L.G., Sumchenko G.M. The ratio of dysgraphic and spelling errors in primary school children with speech disorders. Speech pathology: history of study, diagnosis, overcoming. Saint Petersburg: Obrazovanie, 1992. Pp. 106–117. (In Russ.)].
13. Корнев А.Н., Ишимова О.А. Методика диагностики дислексии у детей. СПб.: Издательство политехнического университета, 2010. 70 с. [Kornev A.N., Ishimova O.A. Methods of diagnosis of dyslexia in children. Saint Petersburg: Polytechnic University Press, 2010. 70 p. (In Russ.)].
14. Сиротюк А.Л. Психофизиологическое и нейропсихологическое сопровождение обучения. М.: Сфера, 2003. 288 с. [Sirotyuk A. L. Psychophysiological and neuropsychological support of training. Moscow: Sfera, 2003. 288 p. (In Russ.)].
15. Dilnot J., Hamilton L., Maughan B., Snowling M. Child and environmental risk factors predicting readiness for learning in children at high risk of dyslexia. Dev Psychopathol 2017;29(1):235–44. DOI: 10.1017/S0954579416000134.
16. Duncan J., Rafter E.M. Concurrent and predictive validity of the Phelps Kindergarten Readiness Scale-II. Psychol Schools 2005;42(4):355–9. DOI: 10.1002/pits.20096.
17. Janus M., Offord D.R. Development and psychometric properties of the early development instrument (EDI): A measure of children's school readiness. Can J Behav Sci 2007;39(1):1–22. DOI: 10.1037/cjbs2007001.
18. Muter V., Hulme C., Snowling M. J., Stevenson J. Phonemes, rimes, vocabulary, and grammatical skills as foundations of early reading development: evidence from a longitudinal study. Develop Psychol 2004;40:665–81. DOI: 10.1037/0012-1649.40.5.665.
19. Neuroscientists at TU Dresden discover neural mechanisms of developmental dyslexia. Available at: <https://tu-dresden.de/kooperation/news>.
20. Reid G. Dyslexia: a practitioner's handbook. 4th edn. John Wiley & Sons Ltd, 2009.
21. Smith-Donald R., Raver C.C., Hayes T., Richardson B. Preliminary construct and concurrent validity of the Preschool Self-regulation Assessment (PSRA) for field-based research. Early Childh Res Quart 2007;22(2):173–87. DOI: 10.1016/j.ecresq.2007.01.002.
22. Snowling M., Bishop D., Stothard S. Is preschool language impairment a risk factor for dyslexia in adolescence? J Child Psychol Psychiatry 2000;41(5):587–600.
23. Zurif E., Carson G. Dyslexia in relation to cerebral dominance and temporal analysis. Neuropsychologia 1970;8(2):351–61.

ORCID автора / ORCID of author

А.С. Саблева / A.S. Sableva: <https://orcid.org/0000-0002-9507-2458>

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.

Статья поступила: 20.02.2019. **Принята к публикации:** 20.09.2020.

Article submitted: 20.02.2019. **Accepted for publication:** 20.09.2020.

Опыт применения кетогенной диеты при дефиците транспортера глюкозы 1-го типа (болезнь Де Виво)

Н.Г. Люкшина

ООО «МИДЕАЛ»; Россия, 445020 Тольятти, ул. Ленинградская, 43

Контакты: Наталья Геннадьевна Люкшина neurologist@yandex.ru

Болезнь Де Виво характеризуется ранней эпилептической энцефалопатией, задержкой психомоторного развития, спастичностью, формированием микроцефалии, атаксией, дизартрией, альтернирующей гемиплегией, снижением уровней глюкозы и лактата в ликворе. Эпилепсия при данном синдроме отличается фармакорезистентностью, и единственным эффективным методом лечения данного синдрома служит кетогенная диета (до полной разработки генетической таргетной терапии). При синдроме дефицита GLUT1 в гене *SLC2A1* обнаруживают мутации, которые обуславливают уменьшение транспорта глюкозы через клеточную мембрану.

«Классическая» кетогенная диета – специальная диета с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов, которая помогает контролировать эпилептические приступы у некоторых пациентов с эпилепсией. Кетогенную диету назначает врач, и она проводится под тщательным контролем диетолога. Обычно данная диета применяется у детей с эпилептическими приступами, резистентными к антиэпилептическим препаратам. Кетогенная диета строже, чем модифицированная диета Аткинса, и требует тщательного измерения калорий, жидкости и белков. Проводятся взвешивание и измерение состава пищи. Нормальные диетические жиры, которые используются преимущественно в классической кетогенной диете, состоят в основном из смеси жиров-триглицеридов с длинной цепью (LCT) с небольшим количеством жиров-триглицеридов с короткой и средней цепью (MCT). При кетогенной диете MCT применяется жировая добавка, которая состоит только из жиров MCT (масло MCT).

Ключевые слова: энцефалопатия развития, эпилепсия, генетика, задержка развития, дефицит GLUT1, кетогенная диета, MCT

Для цитирования: Люкшина Н.Г. Опыт применения кетогенной диеты при дефиците транспортера глюкозы 1-го типа (болезнь Де Виво). Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):63–8. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-63-68.

Experience with the use of a ketogenic diet with type 1 glucose transporter deficiency (De Vivo disease)

N.G. Lyukshina

MIDEAL LLC; 43 Leningradskaya St., Tolyatti 445020, Russia

Contacts: Natalya Gennadyevna Lyukshina neurologist@yandex.ru

De Vivo disease is characterized by early epileptic encephalopathy, delayed psychomotor development, spasticity, the formation of microcephaly, ataxia, dysarthria, alternating hemiplegia, and a decrease in glucose and lactate levels in the cerebrospinal fluid. Epilepsy is pharmacoresistant and the therapy for this syndrome is the ketogenic diet (until the time when will development of genetic targeted therapy). In GLUT1 deficiency syndrome, mutations are found in the *SLC2A1* gene that lead to a decrease in glucose transport across the cell membrane.

The “classic” ketogenic diet is a special high-fat, low-carbohydrate diet that helps to control seizures in some people with epilepsy. It is prescribed by a physician and carefully monitored by a dietitian. It is usually used in children with seizures that do not respond to medications. It is stricter than the modified Atkins diet, requiring careful measurements of calories, fluids, and proteins. Foods are weighed and measured. Normal dietary fats, which are used predominantly in the classical ketogenic diet, consist of a mixture of mainly long chain triglyceride (LCT) fats with a small amount of short and medium chain triglyceride (MCT) fats. The MCT ketogenic diet uses a fat supplement that consists only of MCT fats (MCT oil).

Key words: developmental encephalopathy, epilepsy, genetics, GLUT1 deficiency, developmental delay, ketogenic diet, MCT

For citation: Lyukshina N.G. Experience with the use of a ketogenic diet with type 1 glucose transporter deficiency (De Vivo disease). *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):63–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-63-68.

Введение

Болезнь Де Виво характеризуется ранней эпилептической энцефалопатией, задержкой психомоторного развития, спастичностью, формированием микроцефалии, атаксией, дизартрией, альтернирующей гемиплегией, снижением уровня глюкозы и лактата в ликворе [3–5]. Эпилепсия при данном синдроме характеризуется фармакорезистентностью, и единственным методом эффективной терапии данного синдрома является кетогенная диета (до полной разработки генетической таргетной терапии).

Синдром впервые был описан в 1991 г. профессором Де Виво (США).

На сегодняшний день различают 2 клинические формы:

1. Классическая форма (примерно 80–90 % больных): эпилептические приступы начинаются в возрасте от 1 мес до 2 лет в 90 % случаев, после 2 лет — у 10 % пациентов. Отмечаются задержка психомоторного развития, дизартрия, атаксия, микроцефалия, дистония и хореоатетоз, альтернирующая гемиплегия.

2. Неэпилептическая форма (примерно 10 % больных):

- «мягкий» фенотип без судорожного синдрома, но с выраженными дискинезиями, хореоатетозом, атаксией, альтернирующей гемиплегией;
- с пароксизмальной кинезиогенной дистонией.

Атипичные формы (5 %):

- пациенты с абсансной эпилепсией с ранним началом (до 4 лет);
- классическая генерализованная идиопатическая эпилепсия;
- детская абсансная эпилепсия.

При синдроме дефицита GLUT1 в гене *SLC2A1* обнаруживают мутации, которые обуславливают уменьшение транспорта глюкозы через клеточную мембрану [3–5]. По данным исследований с использованием позитронно-эмиссионной томографии регистрируется сниженный метаболизм глюкозы в базальных ганглиях. Глюкоза служит основным источником энергии для мозга, в том числе для процессов высвобождения нейротрансмиттеров, работы синапсов. Диффузия глюкозы через гематоэнцефалический барьер зависит от ряда переносчиков. Белок GLUT1 является ключевым, ответственным за доставку глюкозы через гематоэнцефалический барьер. Кодированный GLUT1 ген *SLC2A1* состоит из 10 экзонов и 9 интронов, локализующихся на коротком плече хромосомы 1 (1p34.2).

В настоящее время описано более 150 вариантов патогенных мутаций: точковые мутации, в том числе миссенс-мутации, нонсенс мутации, делеции/инсерции, варианты сайта сплайсинга, ведущие к сдвигу рамки считывания и инициации трансляции, а также крупномасштабные делеции и вариации числа копий [4].

В большинстве случаев заболевание возникает вследствие гетерозиготной мутации в гене *SLC2A1*, появляющейся преимущественно впервые (*de novo*). Реже происходит наследование от родителей по аутосомно-доминантному типу. Родитель, у которого обнаружена мутация *SLC2A1*, может иметь легкую форму заболевания. Причиной мягкого фенотипа может быть сниженная активность белкового продукта, а при тяжелых проявлениях — полная потеря функции белка. Реже встречается аутосомно-рецессивное наследование заболевания.

Мутации в гене *SLC2A1* преимущественно связаны с генерализованными эпилептическими приступами (в большинстве случаев возникают абсансы или миоклонические приступы). Тот факт, что мутации *SLC2A1* чаще встречаются у больных эпилепсией с началом в раннем детском возрасте, включая абсансную эпилепсию с ранним дебютом и эпилепсию с миоклоническими-атоническими приступами, говорит о возможных механизмах возрастной зависимости [3–5]. Примерно 1 % случаев генетических генерализованных эпилепсий ассоциированы с мутацией *SLC2A1*, и более 10 % случаев миоклонических абсансных эпилепсий и абсансных эпилепсий с ранним началом также связаны с мутацией в данном гене. Данные варианты клинической картины заболевания, вероятно, связаны с возрастными изменениями созревания мозга и транспорта глюкозы, как показано с помощью позитронно-эмиссионной томографии, и возрастной экспрессией гена *SLC2A1*.

Следовательно, молекулярно-генетический анализ *SLC2A1* оправдан у всех детей с абсансными приступами, особенно в случае начала эпилептических приступов до 4-летнего возраста. Своевременная диагностика важна для раннего начала эффективного лечения с применением кетогенной диеты и для проведения генетического консультирования семьи.

Эпилептические приступы у детей с дефицитом GLUT1 начинаются в возрасте от 1 до 6 мес, началу судорожных приступов могут предшествовать эпизоды апноэ и цианоза, пароксизмальные движения глазных яблок, напоминающие опсоклонус — «пляшущие» движения глазных яблок. Также могут возникать абсансы,

миоклонии и атонические приступы [4, 5]. По мере созревания мозга могут появиться генерализованные судорожные приступы и др.

Практически все пациенты имеют интеллектуальные нарушения разной степени тяжести, нарушения речи, дизартрию. Двигательные нарушения представлены атаксией, дистонией, хореей, данные нарушения могут быть как постоянными, так и пароксизмальными.

Электроэнцефалографическая картина при дефиците GLUT1 имеет также свои особенности. У детей раннего возраста часто регистрируется фокальное замедление или эпилептиформные разряды, а после 2 лет наиболее частая аномалия — генерализованные разряды пик- и полипик-медленная волна с частотой 2,5–4,0 Гц. Интересно отметить различия между пре- и постпрандиальной электроэнцефалограммой (до и после еды): характерно снижение индекса эпилептиформной активности после приема углеводов.

Пароксизмальный хореоатетоз, ранее известный как дистония со спастичностью, типа 9 (DYT9), а также дистония 18-го типа рассматриваются как часть фенотипического спектра дефицита GLUT1.

Для диагностики синдрома необходимо проведение ряда диагностических процедур. Люмбальная пункция позволит выявить низкий уровень глюкозы в спинномозговой жидкости (гипогликорахию), а также низкое соотношение глюкозы ликвора и крови <0,4 (норма 0,6); кроме того, в спинномозговой жидкости снижается и содержание лактата [3]. При проведении магнитно-резонансной томографии возможна нормальная картина, однако могут выявляться неспецифические изменения в виде диффузной церебральной атрофии с нормальными размерами мозолистого тела, расширение желудочков мозга при нормальных размерах ствола и мозжечка. При проведении позитронно-эмиссионной томографии (FDG-PET) часто выявляется снижение утилизации глюкозы в структурах коры мозга, особенно в мезиальных височных отделах, таламусе, базальных ганглиях.

У большинства пациентов классическая кетогенная диета (обычное соотношение 3:1–4:1) является высокоэффективной и достаточной для купирования симптоматики, что позволяет отменить антиконвульсанты. Однако небольшая доля пациентов нуждается в дополнительной антиэпилептической терапии. Кетогенная диета не только позволяет контролировать приступы, но и оказывает положительный эффект на двигательные, координаторные нарушения и дистонию, однако ее влияние на задержку развития не является столь выраженным. Положительный эффект оказывает также альфа-липоевая кислота, которая используется как дополнительная пищевая добавка.

Необходимо помнить, что некоторые вещества (включая продукты, лекарства, гормоны) могут оказывать отрицательное влияние на течение заболевания,

в их числе этанол, метилксантины, кофеин, андрогены, трициклические антидепрессанты, некоторые антиконвульсанты (фенобарбитал, диазепам).

Раннее выявление детей с данным дефицитом важно для предотвращения назначения неэффективной терапии антиконвульсантами, которые могут быть не только небезопасны, но и потенциально вредны, а также для ранней инициации поступления для растущего мозга альтернативной энергии [3, 4].

Все дети с ранним началом фармакорезистентной эпилепсии в сочетании с двигательными нарушениями, дистонией, задержкой развития должны быть обследованы на предмет дефицита GLUT1. Так как описаны пациенты с «мягкой» симптоматикой дефицита GLUT1, то пациенты с необъяснимыми неврологическими заболеваниями, не связанными с эпилепсией и/или задержкой развития, а также взрослые с кинезиогенной пароксизмальной дистонией также должны быть обследованы на предмет дефицита GLUT1. Молекулярный анализ на мутации в гене *SLC2A1* следует проводить и пациентам с семейным анамнезом идиопатической генерализованной эпилепсии, так как аутосомно-доминантное наследование возможно при данном синдроме; это особенно показано пациентам с началом абсансов до 4-летнего возраста.

Исторически существует 2 типа кетогенной диеты, которые применяются в практике наиболее часто: классическая кетогенная диета (введение которой наша клиника проводит уже 4,5 года с использованием Международного протокола (2016)) и диета с использованием среднецепочечных жиров (далее — МСТ-диета), которые были разработаны в 70-е годы прошлого века и с того времени адаптированы и имеют различные варианты, широко применяемые во всем мире [2, 6].

Традиционно в классической кетогенной диете используется смесь в основном длинноцепочечных и, в меньшей степени, среднецепочечных жиров (МСТ-жиры).

При кетогенной диете с МСТ-маслами применяются особые виды масла, которые позволяют продуцировать кетоновые тела проще и быстрее, чем длинноцепочечные жиры, не требуя участия в их обмене ферментов поджелудочной железы и желчных кислот печени. Это дает преимущества для пациентов, имеющих хронические заболевания желудочно-кишечного тракта или перенесших оперативные вмешательства на желудочно-кишечном тракте. Таким образом, данный тип диеты является более мягким, менее строгим, позволяющим употребление большего количества углеводов и белков [1, 7–9].

История изучения. Данный вид диеты был разработан профессором Huttenlocher. В 1976 г. Huttenlocher показал, что диета с МСТ-маслами (МСТ-масла составляют до 60 % суточного калоража) является такой же эффективной, как и классическая диета в достаточно

жестком соотношении 3:1. Оставшиеся 40 % калоража в диете распределены следующим образом: 10 % — белки, 19 % — углеводы (для сравнения: классическая кетогенная диета позволяет употреблять примерно 8 % белков и 2–4 % углеводов) и 11 % жиров из пищи [1, 2, 7, 8].

Кроме того, возможен вариант модифицированной МСТ-диеты, в которой МСТ-масла составляют около 30 % калоража из МСТ-масел и 30 % калоража из длинноцепочечных жиров (LCF); данный вид диеты носит также название диеты the John Radcliffe hospital (Оксфорд, Англия).

Мы предлагаем индивидуальный подбор диеты с использованием МСТ-масел с учетом особенностей организма и толерантности к МСТ-маслам каждого пациента, что позволит выйти на необходимый терапевтический уровень кетоза и достичь хорошей переносимости диеты.

Переносимость МСТ-диеты и ее отличие от классической кетогенной диеты. При классической кетодиете в прошлом часто описывались такие побочные эффекты, как запоры, нехватка энергии, тошнота, рвота, дискомфорт в животе и диарея. E.G. Neal и соавт. (2005) изучали побочные эффекты у детей, получающих классическую и МСТ-диету. Выраженных побочных эффектов не было выявлено ни при одном типе диеты. Только у 3 из 54 пациентов возникла необходимость прекратить кетодиету из-за возникших проблем, у большинства пациентов на МСТ-диете требовалось постепенное увеличение количества МСТ-масла, что показало прекрасную переносимость [9].

В каких случаях может быть предпочтительна МСТ-диета? В большинстве случаев данная диета более привлекательна для детей дошкольного и школьного возраста, так как размер порции пищи при МСТ-диете больше, и диета позволяет употреблять больше углеводов, таких как картофель, паста (макарон), рис и хлеб; возможности применения этих продуктов на классической кетодиете очень ограничены (они могут применяться в очень небольшом количестве). В некоторых ситуациях диетолог может предложить изменить классическую кетодиету на МСТ-диету у детей с проблемами пищевого поведения или изменившимися вкусовыми предпочтениями [8, 9]. Также данный вид диеты намного удобнее для пациентов, имеющих гастростому. Если сравнить соотношение белок/углеводы на классической кетодиете с таковым при МСТ-диете, то это соотношение намного меньше (классическая кетодиета 4:1–3:1 и МСТ-диета в среднем 1,3–1,6:1).

Преимущества МСТ-диеты:

- значительно большее количество углеводов в рационе;
- больше белка в рационе, чем при кетодиете;
- диета позволяет включать в рацион больше молока, уменьшая потребность в дополнительных супплементов кальция;

- значительно снижает риск развития дефицита карнитина;
- более благоприятна для роста и микронутритивного статуса пациента;
- реже, чем при классической кетодиете, возникают нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, запоры, диарея, рвота, боли в животе, данная диета не провоцирует панкреатит;
- в отличие от классической кетодиеты, не вызывает снижения уровней витамина А и магния;
- так как при МСТ-диете организм получает больше С8 и С10 (октаноик- и декааноик-кислот), они оказывают более выраженный лечебный эффект на контроль судорожной активности (P. Chang и соавт., 2014), функционирование митохондрий и их число, кроме того, С10 оказывает выраженный эффект на ингибирование АМРА-рецепторов (важную составляющую эпигенеза) (P. Chang и соавт., 2015; K. Augustin и соавт., 2018) [1, 2].

Как и классическая кетодиета, МСТ-диета требует врачебного контроля и наблюдения, проведения корректировки, использования определенных супплементов.

Мы применяем только медицинские МСТ-масла, которые производятся в Германии. МСТ-масла разной концентрации, а также продукты на основе МСТ теперь доступны в РФ, пациенты и их родственники могут приобретать их в России.

Протокол проведения кетодиеты состоит из нескольких этапов: 1) обследование ребенка на догоспитальном этапе, включающее оценку соматического, нутритивного и неврологического статуса (с анализом частоты эпилептических приступов за последний месяц и фармакомониторингом антиэпилептических препаратов); 2) клиничко-лабораторное исследование: клинические анализы крови и мочи; 3) биохимическое исследование крови (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, β-липопротеиды, электролиты, щелочная фосфатаза, глюкоза, аланин-аминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза) и биохимическое исследование мочи (белок, глюкоза, фосфор, кальций, оксалаты, мочевины, кислота, аминокислоты, креатинин, титруемые кислоты, натрий, калий, хлориды, антикристаллообразующая способность мочи); 4) тандемная масс-спектрометрия крови; 5) инструментальные исследования: электроэнцефалография, видеоэлектроэнцефалографическое мониторирование с регистрацией характерных для пациента эпилептических приступов, электрокардиография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек.

При хорошей переносимости диеты и стабильности соматических и неврологических показателей ребенок выписывается в состоянии кетоза с инструкцией по соблюдению кетодиеты в домашних условиях.

Наша клиника занимается введением и коррекцией кетогенной диеты и ее вариантов более 3 лет. У нас прошли введение и корректировку кетодиеты более 150 человек, из них 14 пациентов с дефицитом GLUT1. Мы рады, что наша клиника помогает этим пациентам длительно придерживаться данной диеты и иметь возможность предоставить ребенку широкий выбор блюд, который не даст ему почувствовать ограничения этой достаточно строгой диеты.

Клинический случай

Пациентка 2009 г.р. При поступлении в клинику (июнь 2017 г., в возрасте 8 лет) у девочки отмечались приступы абсансов в виде «замирания», пропульсия головы вперед; частота эпизодов — несколько десятков в день. Также отмечались атаксия при ходьбе, выраженная задержка речевого развития, поведенческие нарушения, аутичные черты.

Перинатальный анамнез: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в 16 нед, роды в 38 нед, оперативные, масса тела ребенка 2980 г, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов, в неонатальном периоде — конъюгационная желтуха. До 3 мес развивалась по возрасту, затем появились мышечная гипотония, вялость на фоне голода, сонливость; в 7 мес родители заметили необычные маятникообразные движения глазных яблок, периодические приступы цианоза. Ребенок значительно отставал в формировании двигательных навыков и психоречевом развитии. С 3 лет появились вышеописанные приступы, хореические гиперкинезы. В 7 лет после обследования в федеральном центре был выставлен диагноз дефицита GLUT1. Соотношение содержания глюкозы в ликворе и крови $<0,2$ (ликвор — 1,11 ммоль/л, кровь — 5,4 ммоль/л). При проведении экзомного секвенирования была выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в 3-м экзоне гена *SLC2A1* (статус de novo). Было рекомендовано введение кетогенной диеты как патогенетической терапии при данном заболевании. Магнитно-резонансная томография головного мозга: без патологии. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг с записью сна: корковая ритмика бодрствования замедлена (5–6 Гц), паттерны сна не сформированы соответственно возрасту, сон на фазы не модулирован. Во время бодрствования и сна высоким индексом регистрируется эпилептиформная активность в виде билатеральных асинхронных разрядов комплексов пик — медленная волна с амплитудным преобладанием в левых височных отведениях, частотой 2,5–3,0 Гц, длительностью до 4–5 с. После пробуждения зафиксирован приступ с «замиранием», фиксацией взгляда, пропульсией головы вперед — кивок, с появлением на электроэнцефалограмме иктальной эпилептиформной активности в виде билатеральных асинхронных

комплексов пик — медленная волна с амплитудным преобладанием по левым височным отведениям, частотой 2,5 Гц, длительностью 5 с — атипичный абсанс.

На момент введения кетогенной диеты ребенок получал антиэпилептическую терапию: клобазам в дозе 10 мг/сут, руфинамид 100 мг/сут. В фармакологическом анамнезе без эффекта применялись следующие антиконвульсанты: вальпроевая кислота, этосуксимид, топирамат, фенobarбитал, леветирацетам, вигабатрин* (аггравация приступов), ламотриджин (сыпь), трилептал (аггравация), клобазам, руфинамид. Таким образом, до введения диеты неэффективными были 10 антиконвульсантов.

Введение диеты в клинику начали с соотношения 3:1 (с использованием МСТ-масла), в 1-е сутки ребенок вошел в состояние кетоза (кетоны 1,9–2,2 ммоль/л), в последующие сутки отмечался рост уровня кетонов крови до 5 ммоль/л. С 3-го дня прекратились приступы. Выписан ребенок на фоне применения соотношения 2,7:1, с уровнем кетонов в среднем 4–5 ммоль/л. В течение 2 мес на фоне продолжения кетогенной диеты антиконвульсанты были полностью отменены. При поступлении на корректировку кетогенной диеты в октябре 2017 г. (через 4 мес после введения диеты) приступы отсутствовали. Видеоэлектроэнцефалографический мониторинг с записью сна: эпилептиформная активность не зарегистрирована. Кетоны утренние в пределах 3–4 ммоль/л, кетоны вечерние в пределах 4–5 ммоль/л. Улучшились поведение, речь и общение, значительно уменьшились атаксия и гиперкинезы. После проведенного обследования каких-либо отклонений в биохимическом анализе крови, при ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлено не было, не отмечены запоры и гастроэзофагеальный рефлюкс. Переносимость диеты хорошая. Проведена корректировка соотношения (снижено до 2,5:1), скорректированы калораж, белки, жиры и углеводы. Подобраны адекватные дозы суплементов для сопровождения диеты.

Заключение

Хотя в настоящее время не создано эффективных препаратов для лечения дефицита GLUT1, существует специальная кетогенная диета, которая может обеспечить улучшение. Это диета с низким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров, имитирующая состояние голода. Организм вырабатывает кетоны, которые мозг может использовать в качестве альтернативного глюкозе топлива. Сразу после установления диагноза дефицита GLUT1 родителям ребенка следует предложить данное лечение. Это поможет улучшить контроль над приступами и аномальными движениями ребенка. Из находящихся

*Препарат не зарегистрирован в РФ.

под нашим наблюдением 14 пациентов с данным заболеванием полный контроль над приступами на фоне кетогенной диеты достигнут в 12 случаях из 14.

Многочисленные исследования показали, что чем раньше будет установлен диагноз и назначена кетогенная диета, тем лучше прогноз проразвития и обучения ребенка.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Augustin K., Khabbush A., Williams S. et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol* 2018;17(1):84–93. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30408-8.
2. Chang P., Zuckermann A., Williams S. et al. Seizure control by derivatives of medium chain fatty acids associated with the ketogenic diet show novel branching-point structure for enhanced potency. *J Pharmacol Exp Ther* 2014b;352:43–52. DOI: 10.1124/jpet.114.218768.
3. De Vivo D.C., Wang D. Glut1 deficiency: CSF glucose. How low is too low? *Rev Neurologique* 2008;164:877–80. DOI: 10.1016/j.neurol.2008.10.001.
4. De Vivo D.C., Leary L., Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 3):3S15–23.
5. De Vivo D.C., Trifiletti R.R., Jacobson R.I. et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325:703–9.
6. Klepper J., Leiendecker B., Bredahl R. et al. Introduction of a ketogenic diet in young infants. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:449–60. DOI: 10.1023/a:1021238900470.
7. Liu Y.M. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):33–6.
8. Liu Y.M., Wang H.S. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J* 2013;36:9–15. DOI: 10.4103/2319-4170.107154.
9. Neal E.G., Chaffe H., Schwartz R.H. et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1109–17. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x.

ORCID автора / ORCID of author

Н.Г. Люкшина / N.G. Lyukshina: <https://orcid.org/0000-0001-8286-0407>

Конфликт интересов. Автор публикации заявляет об отсутствии конфликта интересов. Автор сотрудничает с компанией Dr. Schor с участием в чтении лекции и проведении вебинаров.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest. The author collaborates with Dr. Schor with participation in lecturing and conducting webinars.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Информированное согласие. Родители пациентки подписали информированное согласие на публикацию ее данных.

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

Клинический случай лейкоэнцефалопатии с исчезающим белым веществом, обусловленной мутациями в гене *EIF2B5*

Е.В. Сайфуллина^{1, 2}, Е.В. Гайсина², Р.В. Магжанов¹, А.А. Ялаев¹, И.О. Нагорнов³

¹Кафедра неврологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

²ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр»; Россия, Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Елена Владимировна Сайфуллина riledin@mail.ru

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, имеющее характерную магнитно-резонансную картину диффузного поражения белого вещества с кистозной дегенерацией. В данной статье приведены клинические данные мальчика с поражением белого вещества головного мозга, у которого возраст манифестации болезни и неврологическая симптоматика соответствовали инфантильной форме болезни. Диагноз заболевания у пробанда подтвержден наличием в гене *EIF2B5* биаллельных мутаций с.1688G>A (p.Arg563Gln) и с.1309G>A (p.Val437Met). Мутация с.1309G>A (p.Val437Met) в данном гене выявлена впервые, ее наличие привело к развитию тяжелой формы заболевания.

Ключевые слова: лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, инфантильная форма, мутации гена *EIF2B5*, магнитно-резонансная томография головного мозга

Для цитирования: Сайфуллина Е.В., Гайсина Е.В., Магжанов Р.В. и др. Клинический случай лейкоэнцефалопатии с исчезающим белым веществом, обусловленной мутациями в гене *EIF2B5*. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):69–74. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-69-74.

Leukoencephalopathy with vanishing white matter caused by *EIF2B5* gene mutations: a case report

E.V. Saifullina^{1, 2}, E.V. Gaysina², R.V. Magzhanov¹, A.A. Yalaev¹, I.O. Nagornov³

¹Department of Neurology, Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450008, Russia;

²Republican Center for Medical Genetics; 74 Gafuri St., Ufa, Republic of Bashkortostan 450076, Russia;

³N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

Contacts: Elena Vladimirovna Saifullina riledin@mail.ru

Leukoencephalopathy with vanishing white matter (VWM disease) is a progressive neurodegenerative disease with a specific magnetic resonance pattern characterized by diffuse lesions to the white matter and cystic degeneration. In this article, we report a case VWM disease in a boy with white matter lesions, in whom early onset and neurological symptoms suggested infantile form of the disease. The diagnosis was confirmed by the detection of biallelic mutations c.1688G>A (p.Arg563Gln) and c.1309G>A (p.Val437Met) in the *EIF2B5* gene. The c.1309G>A mutation (p.Val437Met) was detected for the first time; it caused the development of severe disease.

Key words: leukoencephalopathy with vanishing white matter, infantile form, *EIF2B5* gene mutations, magnetic resonance imaging of the brain

For citation: Saifullina E.V., Gaysina E.V., Magzhanov R.V. et al. Leukoencephalopathy with vanishing white matter caused by *EIF2B5* gene mutations: a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):69–74. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-69-74.

Лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом (ЛЭ-ИБВ), или детская атаксия с диффузной гипомиелинизацией центральной нервной системы, — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеющее характерную магнитно-резонансную картину диффузного поражения белого вещества с кистозной дегенерацией [13]. Заболевание обусловлено наличием биаллельных мутаций в одном из генов, кодирующих 5 субъединиц (α – ϵ) эукариотического фактора инициации трансляции eIF2B (*EIF2B1*, *EIF2B2*, *EIF2B3*, *EIF2B4*, *EIF2B5*) [12]. Клиническая картина ЛЭ-ИБВ варьируется по возрасту манифестации, спектру клинических проявлений, а также по скорости прогрессирования болезни. Выделяют следующие клинические формы: врожденная, инфантильная, детская, и поздняя [7]. Самой частой является детская форма болезни, которая подразделяется на раннюю детскую (дебют в возрасте от 1 до 5 лет) и позднюю детскую (5–15 лет) формы. Неврологическая симптоматика включает прогрессирующую мозжечковую атаксию, пирамидные знаки (в дальнейшем развивается спастический тетрапарез), умеренное снижение интеллекта и эпилептические приступы, также описаны макроцефалия, атрофия зрительных нервов, двухсторонний птоз, тремор, дистония. Продолжительность жизни после дебюта заболевания составляет от 2 до 6 лет. Врожденная и инфантильная формы болезни встречаются реже, имеют более быстрое прогрессирование. Врожденная форма может проявляться еще внутриутробно в виде маловодия, нарушения двигательной активности, задержки роста плода и микроцефалии; с рождения у такого ребенка наблюдаются задержка психомоторного развития, повышенная возбудимость или, наоборот, апатия, эпилептические приступы, нарушения мышечного тонуса, эпизоды апноэ. Инфантильная форма ЛЭ-ИБВ дебютирует на 1-м году жизни после периода относительно нормального развития как тяжелая энцефалопатия с эпилепсией и задержкой психомоторного развития. Именно эта форма болезни была описана у североамериканских индейцев как “Cree leukoencephalopathy”, имела раннее начало неврологических проявлений (3–6 мес жизни) и приводила к летальному исходу в возрасте до 2 лет [5]. К поздней форме ЛЭ-ИБВ относят случаи заболевания с началом после 16 лет; данная форма протекает легче и длительнее, чем детская, ее симптомы включают неврологические проявления (деменция, эпилепсия, гемиплегическая мигрень) [9], психические расстройства (депрессия, психоз) [3], а также недостаточность функции яичников у женщин (так называемая овариолейкоэнцефалопатия) [1, 15]. Дебют ЛЭ-ИБВ, а также ухудшение течения вплоть до развития комы уже начавшегося заболевания могут быть спровоцированы стрессом, в том числе травмой, интеркуррентным

заболеванием с лихорадкой, хирургическим вмешательством [14].

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у пациентов выявляется симметричное диффузное поражение белого вещества, чаще неомогенное, прерываемое типичной сеткой из оставшихся нитей ткани, с обрамлением мозолистого тела, передней спайки и внутренней капсулы; с прогрессированием болезни развивается тяжелая кистозная дегенерация белого вещества, оно постепенно «исчезает» [4]. На завершающих стадиях заболевания белое вещество практически полностью отсутствует, сохраняются только стенки желудочков и кора головного мозга [4, 14]. У пациентов с поздней ЛЭ-ИБВ выявляются кортикальная атрофия и расширение боковых желудочков, иногда атрофия червя мозжечка [9]. У пациентов, имеющих клинические симптомы ЛЭ-ИБВ и характерную МР-картину, проводят подтверждающую ДНК-диагностику — поиск мутаций в генах, кодирующих eIF2B.

В данной статье мы представляем случай ЛЭ-ИБВ, обусловленный биаллельными мутациями (одна из которых не была ранее описана в литературе) в гене *EIF2B5*.

Клинический случай

Родители 10-месячного мальчика жаловались на задержку моторного развития сына, неловкость при перекладывании предметов из руки в руку и наличие изменений головного мозга по данным МРТ. Ребенок родился в срок у здоровых родителей, состоявших в неродственном браке. После рождения у мальчика был выявлен двухсторонний крипторхизм. Развитие с первых месяцев жизни шло с темповой задержкой: голову начал удерживать с 4 мес, переворачиваться — с 8 мес, пытаться ползать — с 10 мес. Нарастающую неловкость в руках родители начали замечать с 8-месячного возраста. В связи с отставанием мальчика в моторном развитии и наличием атаксии было назначено проведение МРТ головного мозга, результаты которой показали наличие патологически измененного МР-сигнала от белого вещества головного мозга (рис. 1). В семейном анамнезе случаев подобного заболевания не было.

При объективном осмотре ребенка в 10-месячном возрасте его общее состояние было удовлетворительным, фенотипических особенностей и изменений в соматическом статусе (за исключением двухстороннего крипторхизма) не выявлено. В неврологическом статусе: окружность головы 44 см, голову удерживал хорошо, самостоятельно садился, пытался ползать, стоял с поддержкой, опираясь на полную ступню. При выполнении целенаправленных действий выявлялась дизметрия. Сухожильные и периостальные рефлексы были симметрично повышены, отмечался положительный рефлекс Бабинского с обеих сторон. Речь: произносил отдельные

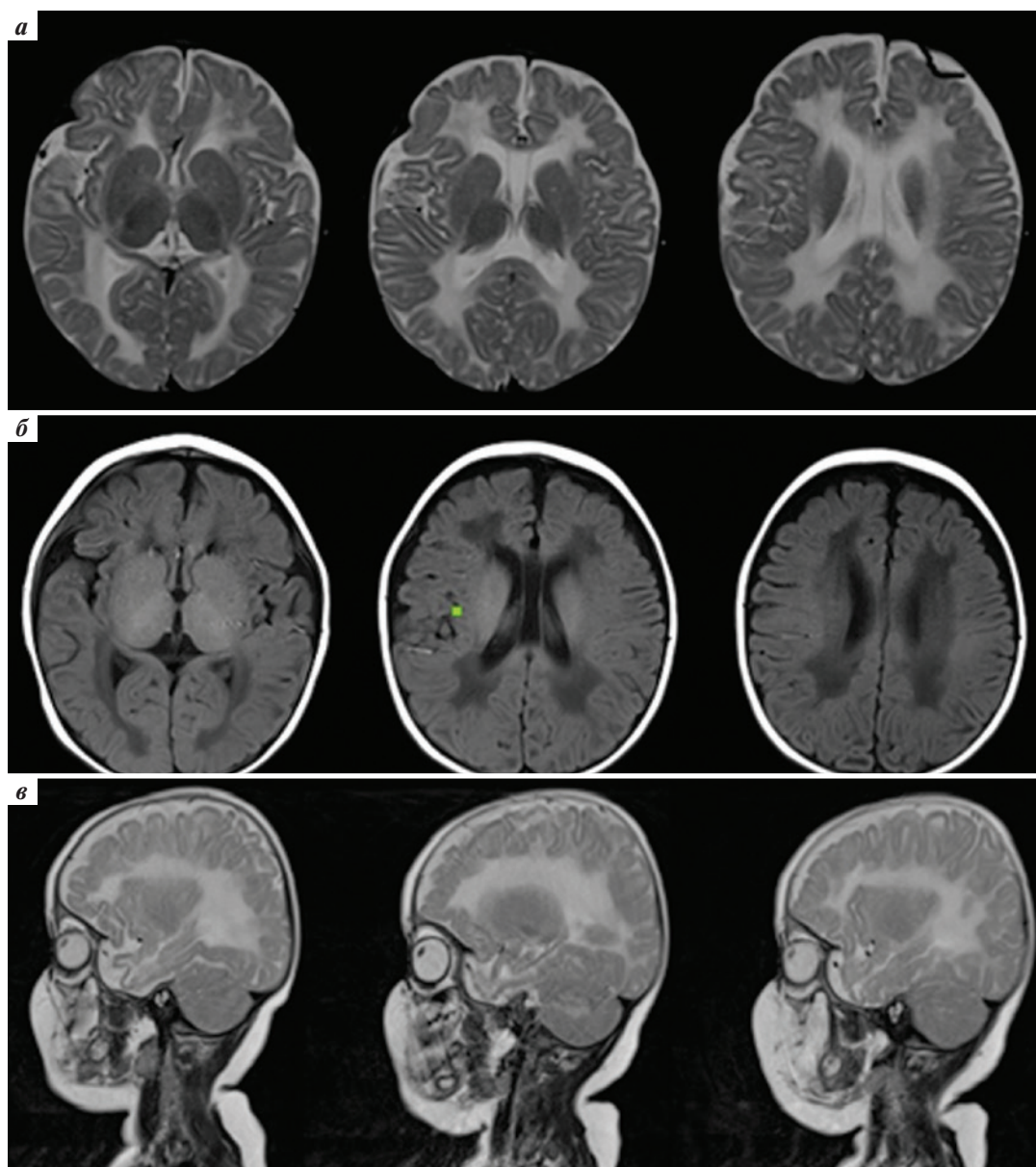


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента в возрасте 9 мес, симметричное двухстороннее поражение белого вещества головного мозга: а — в режиме T2-взвешенных изображений Ax; б — в режиме T1-взвешенных изображений Ax; в — в режиме T2-взвешенных изображений Sag

Fig. 1. The brain magnetic resonance imaging at the age of 9 months shows diffuse bilateral symmetrical signal changes of the white matter: а — axial T2-weighted images; б — axial T1-weighted images; в — sagittal T2-weighted images

слоги. В связи с выявленными изменениями головного мозга предположен диагноз лейкоэнцефалопатии и назначено дообследование. Последовательно были исключены нарушения метаболизма аминокислот и карнитина (по данным тандемной масс-спектрометрии), болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия (ферментативный анализ, Лаборатория селективного скрининга, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва). В возрасте 11 мес у ребенка появились фокальные эпилептические приступы длительностью

около 2 мин: отведение правого угла рта, слюнотечение, вялость; после приступа ребенок засыпал. Приступы повторялись несколько раз в сутки. На фоне приема 3 антиэпилептических препаратов удалось уменьшить количество приступов, ребенок стал вялым, но при попытке уменьшить дозу противосудорожных средств приступы резко учащались. По данным электроэнцефалографии регистрировались комплексы острая—медленная волна в лобных и височных областях. Среди других результатов обследования можно отметить непостоянные подбемы

уровня лактата крови натошак до 4,7 ммоль/л. Другие результаты лабораторного и инструментального исследования были в пределах нормативных значений.

В возрасте 13 мес у мальчика с частыми эпилептическими приступами отмечен и регресс развития: он перестал ползать и самостоятельно садиться, снизился познавательный интерес. Ребенку была выполнена повторная МРТ головного мозга, показавшая отрицательную динамику нейрорадиологических параметров по сравнению с первым исследованием: прогрессирование поражения белого вещества больших полушарий мозга, интенсивность сигнала от белого вещества стала практически

идентичной сигнальным характеристикам цереброспинальной жидкости (рис. 2).

Через 3 нед в возрасте 14 мес произошло резкое ухудшение состояния мальчика в виде повышения температуры и угнетения сознания. Ребенок был переведен в реанимационное отделение, после анализа цереброспинальной жидкости был исключен инфекционный процесс. На фоне симптоматического лечения температура снизилась, состояние стабилизировалось, но оставалось тяжелым. Мальчик перестал узнавать родителей, следить за окружающими предметами, удерживать голову, глотать, отмечалась аксиальная мышечная гипотония, а в конечностях — повышение тонуса

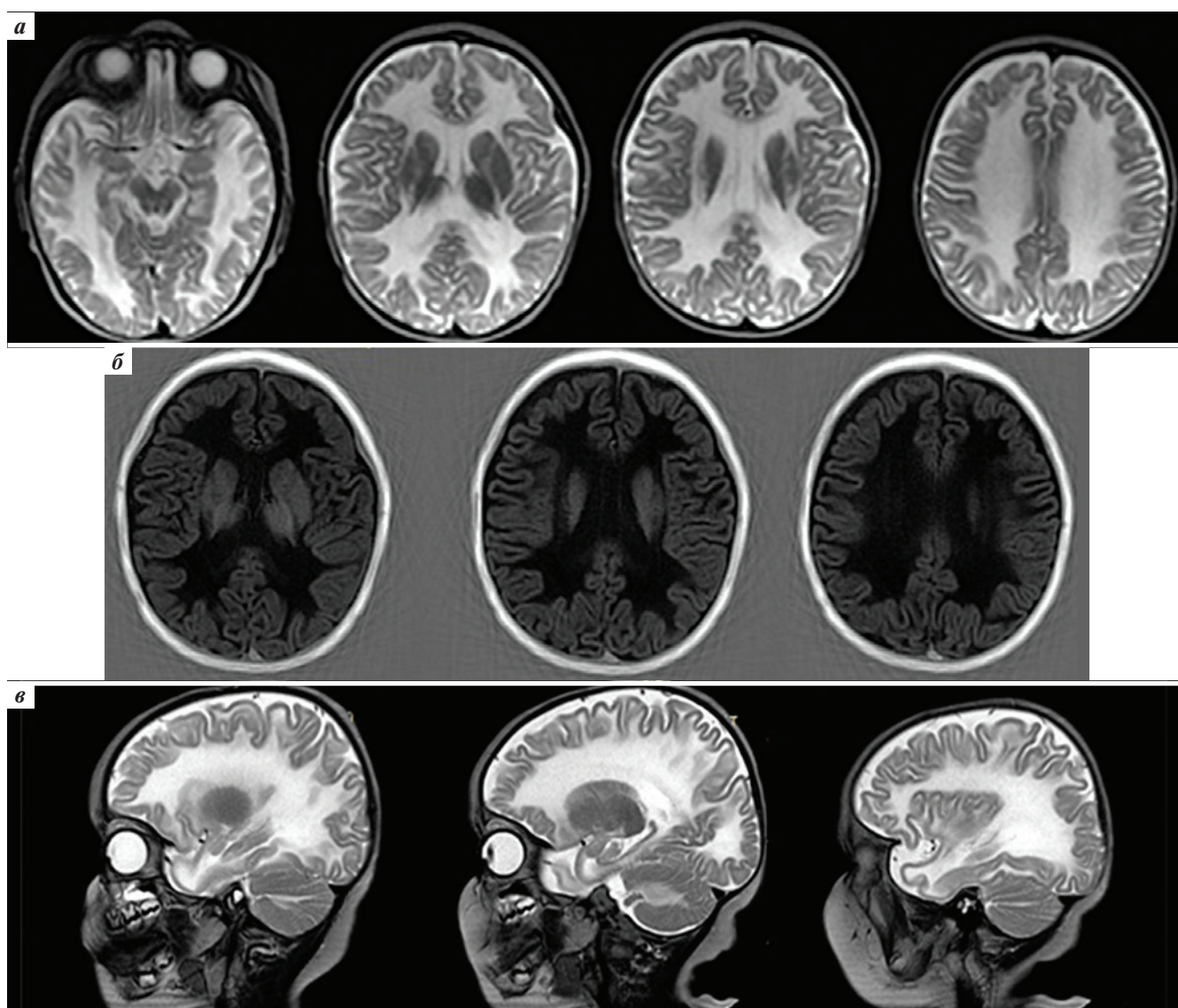


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациента в возрасте 13 мес, прогрессирование поражения белого вещества головного мозга: а — в режиме T2-взвешенных изображений Ax; б — в режиме T1-взвешенных изображений Ax; в — в режиме T2-взвешенных изображений Sag

Fig. 2. The brain magnetic resonance imaging at the age of 13 months shows enlargement of the white matter lesion: а — axial T2-weighted images; б — axial T1-weighted images; в — sagittal T2-weighted images

мышц по спастическому типу, сухожильная гиперрефлексия, клонусы обеих стоп. На протяжении последующих месяцев состояние мальчика прогрессивно ухудшалось: усугубилось нарушение сознания (до комы), развилась тетраплегия, нарастали дыхательные расстройства, которые привели к смерти в возрасте 17 мес. От проведения аутопсии ребенка родители отказались.

Ранее для уточнения генетической причины лейкоэнцефалопатии была проведена ДНК-диагностика методом массового параллельного секвенирования (59 ядерных генов, мутации в которых приводят к развитию наследственных форм лейкодистрофий/лейкоэнцефалопатий) в лаборатории наследственных болезней обмена веществ (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», г. Москва). Образцы периферической крови были взяты у мальчика и его родителей после получения информированного согласия. У пробанда были выявлены варианты нуклеотидной последовательности в гене *EIF2B5*: в 12-м экзоне с.1688G>A, p.Arg563Gln и в 9-м экзоне с.1309G>A, p.Val437Met. Данные варианты были валидированы методом прямого автоматического секвенирования. У пробанда они обнаружены в компаунд-гетерозиготном состоянии, а у родителей — в гетерозиготном состоянии (у матери с.1688G>A, p.Arg563Gln, у отца с.1309G>A, p.Val437Met).

На МР-картине у пациента (см. рис. 1, 2) выявлялось симметричное диффузное поражение белого вещества полушарий (гиперинтенсивный сигнал в режимах T2 и FLAIR, гипоинтенсивный сигнал в режиме T1). С учетом клинических и анамнестических данных дифференциальную диагностику было необходимо проводить с лейкоэнцефалопатиями/лейкодистрофиями раннего возраста [10]. МР-картина поражения головного мозга при болезни Краббе и метахроматической лейкодистрофии тоже характеризуется диффузным поражением белого вещества, но, как правило, отсутствует образование кист. Эти 2 заболевания в нашем случае были исключены после проведения ферментной диагностики. При митохондриальных заболеваниях МР-картина может быть сходной с таковой при ЛЭ-ИБВ, но кисты более хорошо очерчены. При лейкоэнцефалопатиях с гипомиелинизацией (болезнь Пелицеуса—Мерцбахера) сигнал белого вещества изменен на T2-взвешенных изображениях, но на T1-изображениях может быть в норме или близко к норме. При этом заболевании не наблюдается образования кист в белом веществе, зато отмечается вовлечение, помимо белого, также и серого вещества. В описанных ранее случаях инфантильной формы ЛЭ-ИБВ встречалось расширение полости прозрачной перегородки, которое наблюдалось и у нашего пациента [16].

Патогенные мутации в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *EIF2B5* обуславливают развитие ЛЭ-ИБВ, в том числе и вариант “Cree

leukoencephalopathy” [5]. В настоящее время описано несколько десятков патогенных мутаций в данном гене [8], которые ассоциированы как с тяжелым, так и с более мягким вариантом течения болезни. Выявленная у нашего пациента мутация с.1688G>A, p.Arg563Gln была впервые описана в 2018 г. в компаунд-гетерозиготном состоянии с известной мутацией с.806G>A, p.Arg269Gln у ребенка с ранней детской формой ЛЭ-ИБВ и относительно медленным прогрессированием неврологической симптоматики [2]. Вторая мутация у нашего пациента с.1309G>A, p.Val437Met в гене *EIF2B5* (NM_003907), выявленная впервые, по результатам проверки в программах по предсказанию патогенности нуклеотидных замен SIFT и Polyphen2 показала высокую вероятность патогенности. Аминокислота валин в 437-м положении субъединицы eIF2B ε находится в домене I-patch (аминокислоты с 347-го по 437-е положение), отвечающем за взаимодействие с другими субъединицами комплекса eIF2B, поэтому мутация в данном положении может оказать отрицательное влияние на функцию всего комплекса. К. Takano и соавт. [11] в представленном ими клиническом случае и по анализу данных литературы продемонстрировали, что наличие у пробанда мутации в I-patch-домене субъединицы eIF2B ε даже при сочетании со 2-й мутацией в других доменах белка приводит к развитию более ранней и тяжелой формы заболевания.

Таким образом, полученные в нашем случае данные (темповая задержка моторного развития и дебют болезни на 1-м году жизни, атактический синдром и эпилепсия в развернутой картине заболевания, эпизод резкого ухудшения состояния, спровоцированный, вероятно, стрессом и дальнейшее прогрессирующее течение заболевания с летальным исходом на 2-м году жизни) позволяют определить у пациента инфантильную форму ЛЭ-ИБВ [17]. Клинические данные представленного нами пациента хорошо сопоставимы с результатами самого крупного многоцентрового исследования генетически подтвержденных случаев ЛЭ-ИБВ, зарегистрированных в Амстердамской базе лейкоэнцефалопатий в 2004—2016 гг. [6]. Исследователями было показано, что у пациентов с инфантильной формой заболевания в половине случаев регистрировалась задержка развития, никто из пациентов с данной формой не начал ходить самостоятельно, но многие, как и в нашем случае, достигли определенных моторных навыков (контроль положения головы, сидение без поддержки). У большинства пациентов с данной формой болезни развилась рефрактерная эпилепсия, после эпизодических ухудшений состояния практически не регистрировались улучшения, и все дети умирали в течение нескольких месяцев после дебюта заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Поздняя лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2016;10(2):46–51. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Adult-onset leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii* = *Annals of clinical and experimental neurology* 2016;10(2):46–51. (In Russ.)]
2. Bektaş G., Yeşil G., Özkan M.U. et al. Vanishing white matter disease with a novel *EIF2B5* mutation: A 10-year follow-up. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;171:190–3. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.06.023.
3. Denier C., Orgibet A., Roffi F. et al. Adult-onset vanishing white matter leukoencephalopathy presenting as psychosis. *Neurology* 2007;68(18):1538–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260701.76868.44.
4. Ding X.Q., Bley A., Ohlenbusch A. et al. Imaging evidence of early brain tissue degeneration in patients with vanishing white matter disease: A multimodal MR study. *J Magn Reson Imaging* 2012;35(4):926–32. DOI: 10.1002/jmri.23517.
5. Fogli A., Wong K., Eymard-Pierre E. et al. Cree leukoencephalopathy and CACH/VWM disease are allelic at the *EIF2B5* locus. *Ann Neurol* 2002;52:506–10. DOI: 10.1002/ana.10339.
6. Hamilton E.M.C., van der Lei H.D.W., Vermeulen G. et al. Natural history of vanishing white matter. *Ann Neurol* 2018;84(2):274–88. DOI: 10.1002/ana.25287.
7. Childhood Ataxia with Central Nervous System Hypomyelination/Vanishing White Matter. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1258/>.
8. The Human Gene Mutation Database. Available at: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=EIF2B5>.
9. Labauge P., Horzinski L., Aygnac X. et al. Natural history of adult-onset *EIF2B*-related disorders: a multi-centric survey of 16 cases. *Brain* 2009;132:2161–9. DOI: 10.1093/brain/awp171.
10. Schiffmann R., van der Knaap M.S. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology* 2009;72(8):750–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000343049.00540.c8.
11. Takano K., Tsuyusaki Y., Sato M. et al. A Japanese girl with an early-infantile onset vanishing white matter disease resembling Cree leukoencephalopathy. *Brain Dev* 2015;37(6):638–42. DOI: 10.1016/j.braindev.2014.10.002.
12. Van der Knaap M.S., Leegwater P. A., Konst A.A. et al. Mutations in each of the five subunits of translation initiation factor *EIF2B* can cause leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Ann Neurol* 2002;51:264–70. DOI: 10.1002/ana.10112.
13. Van der Knaap M.S., Barth P.G., Gabreëls F.J. et al. A new leukoencephalopathy with vanishing white matter. *Neurology* 1997;48(4):845–55. DOI: 10.1212/WNL.48.4.845.
14. Van der Knaap M.S., Pronk J.C., Scheper G.C. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413–23. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70440-9.
15. Wei C., Qin Q., Chen F. et al. Adult-onset vanishing white matter disease with the *EIF2B2* gene mutation presenting as menometrorrhagia. *BMC Neurol* 2019;19(1):203. DOI: 10.1186/s12883-019-1429-9.
16. Yavuz H. A review of infantile vanishing white matter disease and a new mutation. *Acta Neurol Taiwan* 2017;26:167–76.
17. Zhou L., Zhang H., Chen N. et al. Similarities and differences between infantile and early childhood onset vanishing white matter disease. *J Neurol* 2018;265(6):1410–8. DOI: 10.1007/s00415-018-8851-6.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Сайфуллина / E.V. Saifullina: <https://orcid.org/0000-0001-9552-8948>
Р.В. Магжанов / R.V. Magzhanov: <https://orcid.org/0000-0003-1246-4833>
И.О. Нагорнов / I.O. Nagornov: <https://orcid.org/0000-0001-9368-1594>

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

Финансирование. Молекулярно-генетическая диагностика выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» (тема 0517-2019-0008).

Financing. Molecular diagnostics was performed as a part of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics (topic 0517-2019-0008).

Информированное согласие. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.
Informed consent. The patient's parents signed an informed consent for the publication of child's data.

Статья поступила: 18.05.2020. **Принята к публикации:** 25.07.2021.
Article submitted: 18.05.2020. **Accepted for publication:** 25.07.2021.

Перикаллезная липома у ребенка с фетальным алкогольным синдромом: клиническое наблюдение

Г.С. Голосная¹, М.Ю. Новиков², Н.Ю. Князева², Д.Ю. Володина², А.А. Скобелцын³, В.А. Перепелов⁴, А.В. Огурцов¹, Т.А. Ларионова⁵, Л.В. Ледяйкина⁶, К.А. Селезнев²

¹Клиника акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Россия, 119435 Москва, ул. Еланского, 2, стр. 1;

²ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр»; Россия, 142700 Видное, ул. Заводская, 17;

³ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»; Россия, 143903 Балашиха, шоссе Энтузиастов, 12;

⁴Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; Россия, 119991 Москва, ул. Россолимо, 11;

⁵ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова»; Россия, 117312 Москва, ул. Вавилова, 61, стр. 2;

⁶ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»; Россия, 430005 Саранск, ул. Большевикская, 68

Контакты: Галина Станиславовна Голосная golosnaya@yandex.ru

В статье представлено описание клинического случая: выявление перикаллезной липомы в условиях перинатального центра у новорожденного с фетальным алкогольным синдромом плода, пороком развития головного мозга (агенезией мозолистого тела), реализацией внутриутробной инфекции (менингитом).

Ключевые слова: перикаллезная липома, фетальный алкогольный синдром плода, агенезия мозолистого тела, менингит, внутриутробная инфекция

Для цитирования: Голосная Г.С., Новиков М.Ю., Князева Н.Ю. и др. Перикаллезная липома у ребенка с фетальным алкогольным синдромом: клиническое наблюдение. Русский журнал детской неврологии 2021;16(3):75–8. DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-75-78.

Pericallosal lipoma in an infant with fetal alcohol syndrome: a case report

G.S. Golosnaya¹, M.Yu. Novikov², N.Yu. Knyazeva², D.Yu. Volodina², A.A. Skobeltsyn³, V.A. Perepelov⁴, A.V. Ogurtsov¹, T.A. Larionova⁵, L.V. Ledyaykina⁶, K.A. Seleznev²

¹V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2/1 Elanskogo St., Moscow 119435, Russia;

²Vidnovsky Perinatal Center; 17 Zavodskaya St., Vidnoye 142700, Russia;

³Moscow Regional Perinatal Center; 12 Shosse Entuziastov, Balashikha 143903, Russia;

⁴A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 11 Rossolimo St., Moscow 119991, Russia;

⁵V.V. Vinogradov City Clinical Hospital; 61/2 Vavilova St., Moscow 117312, Russia;

⁶N.P. Ogarev Mordovian State University; 68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Russia

Contacts: Galina Stanislavovna Golosnaya golosnaya@yandex.ru

In this article we report a case of pericallosal lipoma in a newborn with fetal alcohol syndrome, brain malformation (agenesis of the corpus callosum), and intrauterine infection (meningitis) diagnosed in a perinatal center.

Key words: pericallosal lipoma, fetal alcohol syndrome, agenesis of the corpus callosum, meningitis, intrauterine infection

For citation: Golosnaya G.S., Novikov M.Yu., Knyazeva N.Yu. et al. Pericallosal lipoma in an infant with fetal alcohol syndrome: a case report. Russkiy zhurnal detskoy nevrologii = Russian Journal of Child Neurology 2021;16(3):75–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2073-8803-2021-16-3-75-78.

Дети с фетальным алкогольным синдромом (ФАС) и фетальным алкогольным спектром нарушений требуют особого внимания и наблюдения после рождения, так как являются группой риска по реализации срыва адаптации, внутриутробной инфекции и различной неврологической патологии, прежде всего судорог и врожденных пороков развития (ВПР). Под нашим наблюдением находился ребенок, у которого все описываемые риски были реализованы, однако в процессе обследования была выявлена перикаллезная липома.

Фетальный алкогольный синдром встречается, по разным данным, в странах Европы с частотой от 0,2 до 7 случаев на 1000 новорожденных. Дети имеют специфический характерный внешний вид, и в дальнейшем у них могут возникать проблемы, связанные с психо-неврологическим, интеллектуальным и соматическим развитием, поведенческими нарушениями [6, 16]. По классификации МКБ-10 выделяют Q86.0 «Поражения плода и новорожденного, обусловленные потреблением алкоголя матерью».

В России нет точных эпидемиологических данных о частоте ФАС и фетального алкогольного спектра нарушений. Есть разрозненные сообщения о распространенности ФАС на локальном уровне [3, 4].

В представленном в статье клиническом случае в рамках ВПР при ФАС можно рассматривать сочетание перикаллезной липомы и агенезии мозолистого тела (АМТ).

Внутричерепная липома не является опухолью как таковой и представляет собой ВПР, возникающий в результате аномальной дифференциации персистирующей примитивной оболочки (*meninx primitiva*), и часто сочетается с нарушением развития прилежащих структур. Обычно липома не проявляется клинически и обнаруживается случайно или в результате обследования, проводимого с целью поиска причин эпилепсии, гидроцефалии, задержки развития и других неврологических нарушений. Являясь дизэмбриогенетическим пороком развития, липомы, как правило, располагаются по средней линии органа-мишени, на дорсальной его поверхности и реализуются клинически билатеральными симптомами поражения нервной системы. Эти закономерности проявляются на уровне как головного, так и спинного мозга [2, 7, 8, 13, 17, 19].

Доля липом головного мозга составляет 0,1–0,5 % среди других новообразований. Низкая частота встречаемости липом и редкая необходимость хирургического их удаления — причины того, что липомы центральной нервной системы мало изучены и в литературе представлены отдельными описаниями. У новорожденных эти находки также случайны [11, 14].

В головном мозге липомы в большинстве случаев располагаются супратенториально и в 50 % случаев контактируют с мозолистым телом (МТ). Локализация липомы в перикаллезной зоне встречается в 45 %

случаев, и в 50 % случаев при этом липома сочетается с АМТ.

Мозолистое тело — самая крупная комиссуральная спайка мозга. АМТ — одна из известных церебральных аномалий развития, морфологически представляющая собой отсутствие соединения между 2 полушариями мозга. В литературе определяют тотальную АМТ (отсутствуют комиссуральные волокна) и парциальную АМТ (агенезия ростральных и каудальных отделов МТ). В современной медицинской литературе парциальную АМТ нередко называют дисгенезией МТ [1, 18].

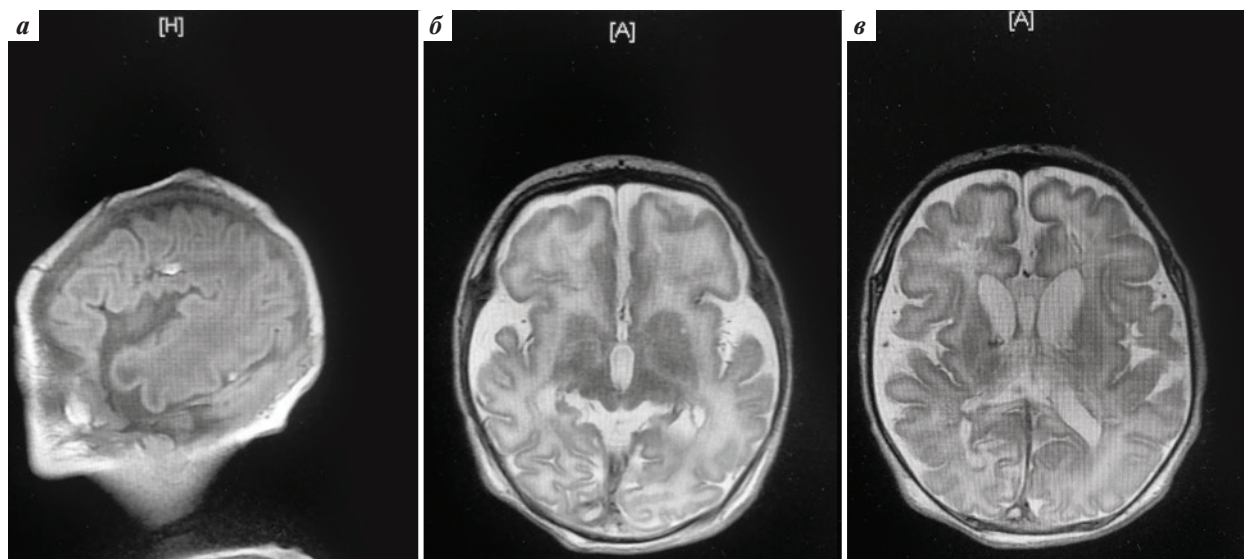
Достоверной информации о частоте встречаемости АМТ нет, поэтому сложно установить распространенность наследственных синдромов, сопровождающихся формированием АМТ [15]. Диагностика затрудняется неспецифичностью клинических симптомов на ранних стадиях заболевания и наличием атипичных форм. Частота АМТ составляет 0,3–0,7 % в общей популяции и 2–3 % среди людей с умственной отсталостью [9, 10, 12, 15].

Представляем описание клинического случая.

Клинический случай

Недоношенный ребенок от 2-й беременности, от 2-х преждевременных родов в головном предлежании при сроке гестации 35 нед. Масса тела — 2100 г, длина тела — 47 см, оценка по шкале Апгар — 6/7 баллов. Мать — гражданка России, не обследована, на учете в женской консультации во время беременности не состояла. Всю беременность мать принимала алкоголь, курила. Родители не состоят в официальном браке. Отец ребенка также имеет алкогольную зависимость. Состояние ребенка при рождении тяжелое за счет синдрома угнетения центральной нервной системы. Из родильного дома в возрасте 20 ч жизни ребенок был переведен в перинатальный центр 3-го уровня, в отделение патологии новорожденных, для дальнейшего обследования и лечения. При поступлении проведены обследования и консультации специалистов. Ребенок осмотрен кардиологом, по данным электрокардиографии выявлена дыхательная аритмия, не требующая лечения. Ультразвуковое исследование сердца: убедительных данных, указывающих на врожденный порок сердца, нет. Ультразвуковое исследование внутренних органов: без патологии. Нейросонография: эхопризнаки ВПР головного мозга, АМТ. В возрасте 26 ч жизни зафиксированы однократные генерализованные судороги в конечностях длительностью около 1 мин. Купировались самостоятельно. При проведении на 2-е сутки жизни электроэнцефалографии зарегистрирована эпилептиформная активность.

Ребенок консультирован неврологом на 2-е сутки жизни, диагноз: «Церебральная ишемия II степени, неонатальные судороги, ВПР головного мозга — частичная АМТ. ФАС (?). Нейроинфекция (?)». С целью дифференциальной диагностики невролог рекомендовал проведение



МР-признаки перикаллезной липомы. Агенезия мозолистого тела. МР-данных в пользу наличия нейроинфекции при бесконтрастном исследовании не выявлено

MRI signs of pericallosal lipoma. Agenesis of the corpus callosum. No MRI evidence of neuroinfection at non-contrast-enhanced examination

люмбальной пункции и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. С диагностической целью проведена люмбальная пункция на 2-е сутки жизни, получен густой ликвор без повышенного давления. По данным анализа ликвора отмечаются признаки воспаления: белок 3,0 г/л, реакция Панди++, 120 клеток, нейтрофилы 88 %. С учетом полученных данных установлен диагноз: «ВПР головного мозга — АМТ. Церебральная ишемия II степени. Неонатальные судороги. Менингит (внутриутробная инфекция). ФАС (?)». Проводилась антибактериальная терапия. В посеве ликвора 2-кратно флора не выделена на 2-е и 7-е сутки жизни. При повторной люмбальной пункции воспалительных изменений в ликворе не отмечено. Контрольный анализ крови на 7-е сутки жизни — без воспалительных маркеров.

Ребенок консультирован генетиком, диагноз: ФАС.

Магнитно-резонансная томография головного мозга на 25-е сутки жизни (см. рисунок): МР-признаки перикаллезной липомы, АМТ. МР-данных, указывающих на наличие нейроинфекции, при бесконтрастном исследовании не выявлено. Рекомендована лабораторная диагностика.

Диагноз при выписке: «ВПР головного мозга — АМТ. ФАС. Врожденный менингит (реконвалесцент). Церебральная ишемия II степени. Неонатальные судороги (купированы)».

За время пребывания в стационаре в соматическом и неврологическом статусе ребенка отмечается положи-

тельная динамика. Выписан домой в возрасте 1 мес в удовлетворительном состоянии.

Несмотря на известные клинические проявления ФАС, в описанном примере хорошо представлены варианты реализации проявления внутриутробной инфекции, порока развития (АМТ) и выявленной при углубленном обследовании перикаллезной липомы. Описания перикаллезных липом у новорожденных единичны. Представленный клинический случай демонстрирует важность проведения МРТ головного мозга в условиях перинатальных центров в таких случаях, как судороги новорожденных, подозрение на порок развития мозга, нейроинфекцию (у описанного нами пациента эти проявления сочетались). Это важно для верификации диагноза, так как вероятно выявление и других дисгенезий головного мозга. В описанном случае нейроинфекция была подтверждена лабораторно, а при проведении МРТ была выявлена перикаллезная липома. В целом при синдромальных нарушениях, связанных с поражением центральной нервной системы, и изменениях, выявленных при проведении нейросонографии, а также при наличии судорог новорожденных необходимо проведение МРТ головного мозга как наиболее точного метода нейровизуализации с целью определения дальнейшей тактики ведения ребенка после выписки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М.: Видар, 2000. 106 с. [Vatolin K.V. Ultrasound diagnostics of brain disorders in children. Moscow: Vidar, 2000. 106 p. (In Russ.).]
2. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. М.: Видар, 1997. [Konovalov A.N., Kornienko V.N., Pronin I.N. Magnetic resonance imaging in neurosurgery. Moscow: Vidar, 1997. (In Russ.).]
3. Мастюкова Е.М. Вопросы патогенеза алкогольной эмбриопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1987;87(10):1565–7. [Mastyukova E.M. Pathogenesis of alcohol fetopathy. Zhurnal neurologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 1987;87(10):1565–7. (In Russ.).]
4. Маранян А.Ю., Протопопова Н.В., Колесникова Л.И., Крупская Т.С. Алкоголь как один из вредных факторов, влияющих на плод: распространенность фетального алкогольного синдрома. Сибирский медицинский журнал 2013;(7):5–9. [Maranyan A.Yu., Protopopova N.V., Kolesnikova L.I., Krupskaya T.S. Alcohol as one of the harmful factors affecting the fetus: prevalence of fetal alcohol syndrome. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal 2013;(7):5–9. (In Russ.).]
5. Милованова О.А., Тараканова Т.Ю., Пронищева Ю.Б. и др. Агенезия мозолистого тела, ассоциированная с наследственными синдромами. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2017;10(2):62–7. [Milovanova O.A., Tarakanova T.Yu., Pronicheva Yu.B. et al. Agenesis of the corpus callosum associated with hereditary syndromes. Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology 2017;10(2):62–7. (In Russ.).]
6. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром: методические рекомендации. СПб., 2006. 24 с. [Palchik A.B., Fedorova L.A., Legonkova S.V. Fetal alcohol syndrome: methodological guideline. Saint Petersburg, 2006. 24 p. (In Russ.).]
7. Хачатрян В.А., Орлов Ю.А., Осипов И.Б., Еликбаев Г.М. Спинальные дизрафии. СПб.: Десятка, 2009. 303 с. [Khachatryan V.A., Orlov Yu.A., Osipov I.B., Elikbaev G.M. Spinal dysraphia. Saint Petersburg: Desyatka, 2009. 303 p. (In Russ.).]
8. Ayer R.E., Zouros A. Encephalocraniocutaneous lipomatosis: a review of its clinical pathology and neurosurgical indications. J Neurosurg Pediatr 2011;8(3):316–20. DOI: 10.3171/2011.6.PEDS11138.
9. Bedeschi M.F., Bonaglia M.C., Grasso R. et al. Agenesis of the corpus callosum: clinical and genetic study in 63 young patients. Pediatr Neurol 2006;34:186–93. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.008.
10. Goodyear P.W.A., Bannister C.M., Russel S. et al. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus callosum. Fetal Diagn Ther 2001;16:139–45. DOI: 10.1159/000053898.
11. Gradowska K., Czech-Kowalska J., Jurkewicz E. et al. Lipomas of the central nervous system in the newborns – a report of eight cases. Pol J Radiol 2011;76(4):63–8.
12. Lacey D.J. Agenesis of the corpus callosum: clinical features in 40 children. Am J Dis Child 1985;139:953–5.
13. Nunes J.C., Martins R.F., Bastos A. et al. Brain lipoma, corpus callosum hypoplasia and polymicrogyria in familial multiple lipomatosis. Clin Neurol Neurosurg 2012;29:3–7.
14. Popa R.T., Feier D., Fufezan O., Blaga L. Interhemispheric lipoma associated with agenesis of corpus callosum in an infant: case report. Med Ultrason 2010;12(3):249–52.
15. Santo S., Antonio F., Homfray T. et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum. Ultrasound Obstet Gynecol 2012;40: 513–21. DOI: 10.1002/uog.12315.
16. Smith's Recognizable Patterns of human malformations. 6th edn. 2005. Pp. 646–647.
17. Uchiyama T., Okamoto H., Wakamiya T., Sakata S. A case of cervicothoracic subpial lipoma. No Shinkei Geka 2012;40(4):359–63.
18. Volpe P., Paladini D., Resta M. et al. Characteristics, associations and outcome of partial agenesis of the corpus callosum in the fetus. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27: 509–16. DOI: 10.1002/uog.2774.
19. Yang B., Bao N., Song Y.H. Pathological changes and surgical treatment of lipomas of the conus medullaris. Eur J Pediatr Surg 2012;23:30–6. DOI: 10.1055/s-0032-1324692.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.С. Голосная / G.S. Golosnaya: <https://orcid.org/000-0001-6103-7171>
 М.Ю. Новиков / M.Yu. Novikov: <https://orcid.org/0000-0002-1079-2828>
 Н.Ю. Князева / N.Yu. Knyazeva: <https://orcid.org/0000-0002-6431-4215>
 Д.Ю. Володина / D.Yu. Volodina: <https://orcid.org/0000-0003-0412-058X>
 А.А. Скобельцын / A.A. Skobeltsyn: <https://orcid.org/0000-0002-0598-8359>
 В.А. Перепелов / V.A. Perepelov: <https://orcid.org/000-002-47-41-1988>
 А.В. Огурцов / A.V. Ogurtsov: <https://orcid.org/0000-0002-2788-442X>
 Т.А. Ларионова / T.A. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-8739-7498>
 Л.В. Ледяйкина / L.V. Ledyaykina: <https://orcid.org/0000-0001-6015-5686>
 К.А. Селезнев / K.A. Seleznev: <https://orcid.org/0000-0002-9939-3259>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 09.07.2021. **Принята к публикации:** 09.09.2021.
Article submitted: 09.07.2021. **Accepted for publication:** 09.09.2021.

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»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов или их представителей на участие в исследовании и публикацию данных (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные 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.

